

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía General y Aparato Digestivo**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis de resultados del programa piloto de cribado para la detección precoz de cáncer colorrectal en Castilla y León**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Laura Colao García**

Directores

**Antonio José Torres García**

**Francisco Blanco Antona**

**Javier Sánchez González**

**Madrid, 2016**

**Universidad Complutense de Madrid**  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo



**“ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL PROGRAMA  
PILOTO DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN  
PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL EN  
CASTILLA Y LEÓN”**

Tesis doctoral

**Autor:**

**LAURA COLAO GARCÍA**

Madrid, Noviembre 2015



**Universidad Complutense de Madrid**

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo



Tesis doctoral

**“ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL PROGRAMA  
PILOTO DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN  
PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL EN  
CASTILLA Y LEÓN”**

**Autor:**

**LAURA COLAO GARCÍA**

**Directores:**

**ANTONIO JOSÉ TORRES GARCÍA**

**FRANCISCO BLANCO ANTONA**

**JAVIER SÁNCHEZ GÓNZALEZ**







## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	<i>Laura Colao García</i>
<b>Título de la Tesis</b>	"ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL EN CASTILLA Y LEÓN".
<b>Facultad o Centro</b>	<i>Medicina</i>

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	<i>Antonio José Torres García</i>
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	<i>Facultad de Medicina. Hospital Clínico San Carlos C/ Martín Lago s/n</i>
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	<i>24836041C</i>
<b>e-mail</b>	<i>ajtorres@ucm.es</i>

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El presente estudio reúne todos los requisitos metodológicos y científicos para ser defendido como Tesis Doctoral. Tanto los Resultados como las Conclusiones se ajustan al Material y Método empleados y a los Objetivos planteados. Asimismo, el presente trabajo supone una importante aportación en el tratamiento de los pacientes con Carcinoma Colorrectal

Madrid, a 12 de Octubre de 2015

**Fdo.:** Antonio José Torres García

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	LAURA COLAO GARCÍA
Título de la Tesis	ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL EN CASTILLA Y LEÓN.
Facultad o Centro	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	FRANCISCO BLANCO ANTONA
Centro al que pertenece y dirección	Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Universidad de Valladolid. c/ Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid
D.N.I./Pasaporte	07992156T
e-mail	fblancoantona@gmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La elevada incidencia del cáncer colorrectal en nuestro medio y su posible curación cuando es diagnosticado y tratado en un estadio inicial de la enfermedad, hacen de esta patología una excelente candidata a la aplicación y el desarrollo de medidas de prevención de la misma, como son programas de detección precoz o cribado poblacional. El objetivo de esta Tesis Doctoral es el de evaluar si el programa de cribado piloto realizado en el Hospital de Medina del Campo ha obtenido los resultados esperados, y, al compararse por primera vez con otros estudios similares tanto nacionales como internacionales, si puede ser extrapolable a otros centros o comunidades. El análisis de los datos obtenidos demuestra que este tipo de proyectos son muy beneficiosos, no sólo a nivel individual, con la curación del cáncer diagnosticado precozmente, sino también a nivel socio-económico, ya que reduce los costes del tratamiento y las secuelas posteriores, por lo que se justificaría la implantación de protocolos similares a nivel nacional.

Madrid, a 8 de octubre de 2015.

Fdo.: Dr. Francisco BLANCO ANTONA

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	<b>LAURA COLAO GARCÍA</b>
<b>Título de la Tesis</b>	<b>"ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL EN CASTILLA Y LEÓN"</b>
<b>Facultad o Centro</b>	<b>Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo</b>

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	<b>Javier Sánchez González</b>
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	<b>Hospital Universitario Río Hortega. Calle Dulzaina s/n. 47013. Valladolid</b>
<b>D.N.I/Pasaporte</b>	<b>12377487Z</b>
<b>e-mail</b>	<b>cirujasa@gmail.com</b>

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	x			
<b>Definición Objetivos</b>	x			
<b>Metodología</b>	x			
<b>Relevancia Resultados</b>	x			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	x			

### **INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El trabajo propuesto para la defensa de tesis doctoral incide de lleno en lo que más influye en la mejora de la supervivencia de los pacientes afectados con cáncer de colon, que es la prevención. Los programas de cribado para cáncer colorrectal se están implantando progresivamente en toda España y en concreto en la comunidad de castilla y León este fue el primero. El trabajo analiza todos los pasos de la instauración del programa , así como los resultados del mismo y compara diversos programas de cribado realizados en España. Permite , gracias a recogida de datos de todos los agentes implicados, una visión global de todo el procedimiento y de los resultados a menudo analizados de forma parcelada. El trabajo deja en evidencia la utilidad de estos programas ante una patología en claro ascenso y en la que la prevención es un pilar clave para la mejora de los resultados en su tratamiento.

Madrid, a 9de Octubre 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



## **AGRADECIMIENTOS**

Para comenzar estos agradecimientos tengo que irme muchos años atrás, a los años noventa, dónde una joven con ganas de ser médico repitió selectividad y aun así no pudo conseguir su hueco, por lo que acabó iniciando la carrera de enfermería. Durante el desarrollo de la misma tuvo la enorme suerte de coincidir con grandes personas y profesionales de la sanidad.

Algunos de ellos la marcaron de forma más profunda, unos por sus defectos y otros por sus cualidades. De ellos uno en especial la enseñó a amar la medicina, a seguir queriendo ser médico, y en particular cirujano, y más concretamente cirujano digestivo. Es alguien dinámico, vivo, que transmite su conocimiento de una forma embriagadora. Tuvo varias reuniones con él para decidir qué hacía, dónde le mostró sus inquietudes y él le dio el mejor consejo: “Fíjate en el mejor médico y en la mejor enfermera que conozcas durante la carrera, y decide cómo cuál de ellos querrías ser, después, decidas lo que decidas, lucha por ello”. Adivinad a quién eligió. Gracias Jesús.

También quiero dar las gracias a todas las personas que me han hecho crecer, a nivel personal y profesional. Así como a todos los compañeros que he conocido durante mi formación y primeros años de ejercicio profesional.

En especial a los adjuntos que me animaban durante la residencia a estudiar, a publicar, me creaban inquietudes y me han apoyado y enseñado durante mi camino, como el Dr. Bertomeu García y Dr. García Septiem entre otros.

Especialmente agradecida también a los centros que apostaron por mí recién acabada la residencia, que me apoyaron y ayudaron a desarrollarme. Que vivieron mis dudas e indecisiones, pero jamás me reprocharon nada. Gracias al Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital “Vega Baja” de Orihuela. Gracias al “Hospital Comarcal de Medina del Campo” que ha sido mi gran trampolín, mi gran punto de formación y despegue en esta profesión. Allí he conocido a grandes profesionales y mejores personas que han tenido la paciencia de ayudarme y formarme en mi etapa de “independencia”, siempre han tenido un gesto o/y palabra de apoyo en los momentos que los he necesitado. Gracias al Dr. Martín del Olmo, al Dr. Toledano, al Dr. Sánchez, a la Dra. Martín Esteban y al Dr. Blanco por el gran equipo que formaban, la ilusión que transmitían y las ganas de trabajar y seguir evolucionando que me han contagiado en esos tres años que he tenido la suerte de compartir con ellos. Gracias a la Dra. Gil Zarzuelo, por creer en mí y ayudarme en el desarrollo de esta tesis a nivel documental, por darme palabras de ánimo y apoyo cuando mes a mes subía a hablar con ella sobre mi futuro. Gracias a la Dra. Mata y a la Dra. Ibañez por su colaboración en este trabajo y amistad.

Y como no a mis directores, grandes personas y cirujanos excepcionales. Al Dr. Sánchez y al Dr. Blanco por haberme ayudado a crecer en esta profesión transmitiéndome su ilusión y entusiasmo hacía la misma. Y al Dr. Torres, que cuando le he necesitado ha tenido un momento para mí en su imposible agenda, mostrándome su apoyo y dándome buenos consejos. Gracias a los tres por haber hecho posible este trabajo.

Y por último, y no por ello menos importante sino fundamental, gracias a mi familia, sin ellos nunca hubiese llegado a ser quién soy hoy en día. Gracias por ayudarme y apoyarme en toda mi formación, por entender mis malos días y soportarlos, por estar siempre ahí. GRACIAS.

A todos, y a los que quedan por venir, gracias.



***“El progreso de la medicina nos depara el fin de  
aquella época liberal en la que el hombre aún podía  
morirse de lo que quería”***

*Stanislaw Lec (1909-1966) Escritor.*



## **Lista de Abreviaturas**

CCR: Cáncer colorrectal.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ECA: Estudio clínico aleatorizado.

APC: Adenomatous polyposis coli.

PAF: Poliposis adenomatosa familiar.

HNPCC: CCR hereditario no polipósico.

SOH: sangre oculta en heces.

SOHg: Sangre oculta en heces de guayaco.

Hb: Hemoglobina.

NHIC: National Health Information Center.

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

ASCO: The American Society of Clinical Oncology.

EGTM: European Group on Tumor Markers.

SOHi: Sangre oculta en heces inmunológico.

SHOq: Sangre oculta en heces químico.

S: Sensibilidad.

E: Especificidad.

VP: Valor predictivo.

VPP: VP positivo.

VPN: VP negativo.

Ef: Eficiencia.

RV: Razón de verosimilitud.

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network.

NCI: National Cancer Institute.

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

FN: Falsos negativos.

FP: Falsos positivos.

COST: Clinical Outcomes of Surgical Therapy.

FDA: Food and drugs Administration.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

CT: Tomografía computarizada.

AAR: Adenoma de alto riesgo.

ABR: Adenoma de bajo riesgo.

NNC: Número necesario a cribar.

NNE: Número necesario a explorar.

KM: Kaplan Meier.



<b>ÍNDICE GENERAL</b>	<b>1</b>
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE ALGORITMOS	10
<b>RESUMEN</b>	<b>12</b>
<b>SUMARY</b>	<b>17</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
1. Epidemiología	22
2. Etiopatogenia	30
2.1. Historia Natural de los Adenomas	32
2.2. Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica	33
▪ Vía supresora	34
▪ Vía mutadora	35
3. Clínica	35
3.1. Sangrado digestivo	36
3.1.1. Rectorragia	36
3.1.2. Hemorragia masiva	36
3.1.3. Sangre oculta en heces	37
3.2. Alteraciones del ritmo intestinal	38
3.3. Tenesmo	38
3.4. Masa tumoral	39
3.5. Dolor	39
3.6. Complicaciones	39

3.7. Sintomatología general.....	40
4. Diagnóstico.....	40
4.1. Test de Laboratorio.....	40
4.1.1. Hb en sangre periférica.....	41
4.1.2. Marcadores tumorales.....	41
4.1.3. Determinación de SOH.....	43
▪ Ventajas e inconvenientes de las pruebas de SOH.....	44
a) Test de SOH químicos.....	46
b) Test de SOH inmunológicos.....	48
c) Precisión diagnóstica y punto de corte de la Hb fecal.....	51
d) Eficacia de los test de SOH como estrategia de cribado.....	55
4.1.4. Pruebas de ADN fecal para CCR.....	57
4.2. Técnicas endoscópicas.....	58
4.2.1. Sigmoidoscopia.....	58
4.2.2. Colonoscopia.....	60
4.2.3. Sigmoidoscopia vs. colonoscopia en el cribado de CCR...	61
4.3. Sistemas de estadificación del CCR.....	63
4.3.1. Clasificación TNM.....	63
4.3.2. Clasificación de Dukes modificada por Astler y Coller.....	63
4.3.3. Agrupación por estadios.....	64
5. Tratamiento.....	64
5.1. Resección quirúrgica.....	64
5.2. Linfadenectomía regional.....	66

5.3. Extensión de la colectomía.....	68
a) Carcinoma sobre un pólipo.....	68
b) Carcinoma localizado.....	69
c) CCR sincrónico.....	70
d) Carcinoma localmente avanzado.....	71
6. Métodos de cribado.....	72
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>77</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>80</b>
1. Diseño del Programa Piloto de Cribado de CCR	
de Castilla y León .....	84
2. Organización – Proceso del Programa Piloto de Cribado	
de CCR de Castilla y León .....	86
a) 1ª Fase: sensibilización, captación y cribado.....	86
1. Población diana.....	86
2. Sensibilización.....	86
3. Invitación.....	87
4. Entrega del equipo de cribado y volante de petición.....	89
5. Recogida de muestras y envío al laboratorio.....	89
6. Análisis y resultados de la prueba de cribado.....	89
7. Muestras no analizadas por incidencias.....	90
8. SOH negativo.....	90
9. SOH positivo.....	91
b) 2ª Fase: confirmación diagnóstica y tratamiento.....	91
1. Preparación para la colonoscopia.....	91
2. Colonoscopia.....	91



3. Anatomía patológica.....	93
4. Intervención quirúrgica.....	93
5. Seguimiento.....	94
▪ Vigilancia en los adenomas colorrectales.....	98
3. Sistema de información del Programa Piloto de Cribado de CCR de Castilla y León .....	100
4. Evaluación del Programa Piloto de Cribado de CCR de Castilla y León .....	100
5. Indicadores de Evaluación del Programa Piloto de Cribado de CCR de Castilla y León .....	101
6. Objetivos del Programa Piloto de Cribado de CCR de Castilla y León .....	105
7. Análisis Estadístico.....	106
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>107</b>
1. Datos aportados por el Servicio de Laboratorio.....	109
2. Datos aportados por el Servicio de Medicina del Aparato Digestivo.....	110
3. Datos aportados por el Servicio de Anatomía Patológica.....	112
4. Datos aportados por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.....	115
INDICADORES DE EVALUACIÓN.....	121
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>124</b>
1. Validez interna.....	125
2. Validez externa.....	131
a. Tasa de cobertura.....	135
b. Tasa de participación.....	136

c. Tasa de positividad de los test de SOH.....	137
d. Tasa de aceptación de la colonoscopia.....	139
e. Tasa de detección de adenocarcinoma.....	140
f. VPP del test de SOH para adenocarcinoma.....	140
g. VPP de la colonoscopia.....	142
h. NNC y NNE para adenocarcinoma.....	143
i. Resultados del tratamiento quirúrgico y la estadificación postoperatoria .....	144
j. Anotaciones.....	148
3. Aplicaciones Futuras.....	149
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>150</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>153</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>179</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

---

▪ Tabla 1: Localizaciones más frecuentes de cáncer en España.....	22
▪ Tabla 2: Agrupación por estadio de las clasificaciones del CCR.....	28
▪ Tabla 3: Población española del último padrón.....	30
▪ Tabla 4: Principales test de SOH aprobados por la FDA.....	45
▪ Tabla 5: Ventajas e inconvenientes de la pruebas químicas e inmunológicas de los test de SOH.....	45
▪ Tabla 6: Indicadores que definen la precisión de los test de SOH.....	52
▪ Tabla 7: Estudios que comparan la eficacia de test de SOHq y SOHi.....	57
▪ Tabla 8: Estimaciones de cribado a partir del estudio Piloto desarrollado en la Comunidad Autónoma de Murcia.....	86
▪ Tabla 9: Hallazgos colonoscópicos.....	110
▪ Tabla 10: Tiempos de demora.....	111
▪ Tabla 11: Porcentajes de complicaciones postoperatorias.....	119
▪ Tabla 12: Medias de edad, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria, inicio de tolerancia vía oral y ganglios detectados de los pacientes intervenidos.....	119
▪ Tabla 13: Recomendaciones del Grupo de Trabajo de La Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal (2009).....	128
▪ Tabla 14: Efecto de la intervención en la reducción de la mortalidad por CCR.....	128
▪ Tabla 15: Efecto de la intervención de detección en los criterios indirectos de valoración.....	129

▪ Tabla 16: Datos de diseño de los distintos programas de cribado de CCR desarrollados en España.....	133
▪ Tabla 17: Resultados obtenidos en los distintos programas de cribado de CCR realizados en España.....	134
▪ Tabla 18: Tasas de implicación de la población obtenidos en los distintos programas.....	135
▪ Tabla 19: Tasas de lesiones detectadas en el estudio anatomopatológico.....	140
▪ Tabla 20: VPP del test de SOH para las distintas lesiones detectadas anatomopatológicamente.....	141
▪ Tabla 21: VPP de la colonoscopia para las distintas lesiones detectadas anatomopatológicamente.....	142
▪ Tabla 22: Datos de NNC y NNE de los programas de cribado desarrollados en España.....	143

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

▪ Figura 1: Incidencia y mortalidad en España por cáncer y prevalencia estimada 2012.....	23
▪ Figura 2: Incidencia estimada de CCR 2012.....	24
▪ Figura 3: Incidencia estimada de CCR en España para el año 2015.....	25
▪ Figura 4: Cobertura del cribado del CCR en España en el año 2013.....	26
▪ Figura 5: Estadificación TNM de CCR, 7ª edición (2010).....	27
▪ Figura 6: Evolución de la esperanza de vida al nacimiento en España.....	29
▪ Figura 7: Evolución general del adenoma.....	34
▪ Figura 8: Vías genéticas de la carcinogénesis colorrectal.....	35
▪ Figura 9: Drenaje linfático del intestino grueso.....	67
▪ Figura 10: Vascularización arterial del intestino grueso.....	70
▪ Figura 11: Criterios de Wilson y Jungner para los programas de Cribado.....	73
▪ Figura 12: Cómo calcular la Sensibilidad y Especificidad.....	74
▪ Figura 13: Clasificación TNM 6ª edición (2002) y agrupación por estadios.....	94
▪ Figura 14: Gráfico de resultados de laboratorio.....	109
▪ Figura 15: Resultados de anatomía patológica respecto al total de colonoscopias.....	113
▪ Figura 16: Comparativa por sexos de cirugía en pacientes del programa de cribado y población general.....	116
▪ Figura 17: Cirugía laparoscópica vs. abierta	

en población general y cribado.....	116
▪ Figura 18: Cáncer de colon y recto	
en las poblaciones general y de cribado.....	117
▪ Figura 19: Grupo poblacional y grupo de cribado	
respecto al tipo de cirugía.....	118
▪ Figura 20: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio T	
de la clasificación TNM 6ª edición (2002).....	120
▪ Figura 21: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio N	
de la clasificación TNM 6ª edición (2002).....	120
▪ Figura 22: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio M	
de la clasificación TNM 6ª edición (2002).....	121
▪ Figura 23: Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad de KM.....	148

## ÍNDICE DE ALGORITMOS

---

▪ Algoritmo 1: Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal.....	88
▪ Algoritmo 2a: Proceso del estudio de cribado del cáncer colorrectal.....	95
▪ Algoritmo 2b: Proceso del estudio de cribado del cáncer colorrectal.....	96
▪ Algoritmo 2c: Proceso del estudio de cribado del cáncer colorrectal.....	97
▪ Algoritmo 3: Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales tras la polipectomía endoscópica.....	99





## **RESUMEN**

### **1. INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN.**

El cáncer colorrectal (CCR) es un importante problema de salud dada su elevada incidencia y morbilidad asociada. Como causa de muerte por cáncer, ocupa el segundo lugar en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y es la primera causa de fallecimiento cuando se consideran ambos sexos conjuntamente<sup>1,2</sup>.

La supervivencia del CCR depende de manera fundamental del estadio tumoral en el que sea diagnosticado. El coste sanitario total de la asistencia por cáncer colorrectal en España se valora en más de 1.300 millones de euros de forma global, estimándose que el cribado puede disminuir estos costes en un 40%<sup>9,10</sup>.

### **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

Si bien las Guías de Práctica Europeas recomiendan la aplicación de programas de Cribado del CCR, nuestras hipótesis estarían fundamentadas en confirmar o refutar si el programa de cribado desarrollado en el área de salud de Medina del Campo es válido y extrapolable a toda la población española.

Siendo los objetivos valorar si la aplicación de un programa de cribado de cáncer colorrectal es posible en nuestro medio. Si está indicada la realización de este tipo de programas para una cobertura nacional en España. Y finalmente evaluar si estos programas de cribado resultan rentables y/o beneficiosos para la población.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO.**

Analizamos el Programa Piloto de Cribado para la Detección Precoz de Cáncer Colorrectal en Castilla y León, desarrollado en el área de salud del Hospital Comarcal de Medina del Campo (Valladolid) desde el 1 de Marzo del 2010 hasta el 31 Diciembre del 2011. Estuvo dirigido a las personas de entre 50 y 69 años con un riesgo medio de CCR, y la prueba de cribado elegida fue el test de SOH (OC-Sensor®), realizándose una colonoscopia a todos aquellos pacientes que presentaban un test de SOH positivo.

### **4. RESULTADOS.**

La población diana fue de 13.245 personas, se realizaron 6.968 test de SOH, de los que 477 fueron positivos, practicándose 405 colonoscopias, con diagnóstico de adenocarcinoma en 24 pacientes, 91 adenomas de alto riesgo y 214 adenomas de bajo riesgo. Finalmente se llevaron a cabo 24 intervenciones quirúrgicas electivas.

### **5. DISCUSIÓN.**

De forma similar a otros estudios descritos en la literatura dónde se establece en el 40% la participación efectiva para poder apreciar la reducción de la mortalidad<sup>185,186</sup>, el trabajo analizado consiguió un 53,73% de adhesión. Las distintas pruebas desarrolladas en el cribado, test de SOH seguido de colonoscopia, han sido avaladas<sup>187</sup>. Los resultados, comparativamente con los descritos a nivel nacional<sup>173-181</sup> han sido similares, en algunos índices superiores. Respecto a los puntos débiles encontrados, la tasa de participación tiene un amplio margen de mejora, con el desarrollo de campañas de

información y divulgación, tanto de la enfermedad como de sus riesgos y de los beneficios de los programas de cribado. También se debería estudiar el desarrollo de test más específicos de SOH para la detección de CCR, que nos eviten colonoscopias innecesarias. En cuanto al tratamiento quirúrgico y estadificación postoperatoria, los datos obtenidos no son valorables ni extrapolables, dado que el bajo número de pacientes no nos permite alcanzar una significación estadística.

### Aplicaciones futuras

En este apartado aportamos ideas sobre nuevos estudios que se podrían desarrollar a partir de los resultados obtenidos en éste:

1. Evaluación de factores que puedan estar asociados a la no participación en el cribado del cáncer colorrectal.
2. Estudio de la incidencia de adenomas y CCR en la población objeto del cribado que hemos analizado y, si es más elevada que en otras áreas geográficas españolas, analizar a qué puede ser debido.
3. Mejora de la especificidad de los test de SOH para cribado de CCR sin disminuir mucho la sensibilidad.
4. Estudio sobre si las exploraciones negativas pueden retrasar la consulta por parte del individuo ante la presencia de síntomas y, si es así, evaluar las consecuencias de dicha demora.

## **6. CONCLUSIONES.**

- I. Nuestros resultados son consistentes y comparables con los hallados en otros estudios españoles e internacionales por lo que, la aplicación de un programa de cribado de cáncer colorrectal es posible en nuestro medio.
- II. Nuestros resultados avalan las recomendaciones de los programas de cribado de CCR, presentando beneficios claros del diagnóstico precoz, estando indicada la realización de este tipo de programas para una cobertura nacional en España.
- III. Como se ha expuesto con la bibliografía aportada, el ahorro del tratamiento precoz es muy importante comparado con el tratamiento de la enfermedad en estadios más avanzados, siendo estos programas de cribado rentables y/o beneficiosos para la población.



## **SUMMARY**

### ***1. INTRODUCTION.***

Colorectal cancer is an important health problem given its high incidence rate, morbidity and mortality associated to it. As a cause of death, occupies the second place in the majority of the developed countries, as much in men as in women, this tumor is established in the first place when both sexes are considered together<sup>1,2</sup>.

The survival of the colorectal cancer depends fundamentally on the stage of the tumor at the diagnosis. The total sanitary costs of the colorectal cancer treatment in Spain are valued in more than 1.300 million € globally. It is estimated that the screening can reduce this cost in 40%<sup>9,10</sup>.

### ***2. HYPOTHESIS AND OBJETIVES.***

Even though the European Practice Guidelines recommend the application of cancer colorectal screening, our hypothesis will be based in confirming or refuting if the screening program developed in the area of health care of Medina del Campo is valid and can be extrapolated to all the Spanish population.

The objectives will be to evaluate if the application of a colorectal screening cancer program is possible in our environment; if the development of this kind of programs is indicated for the total Spanish population; and finally, to evaluate if these screening programs are worthwhile and/or beneficial for the population.

### **3. MATERIAL AND METHODS.**

We have evaluated the Pilot Screening Study for Early Detection of Colorectal Cancer in Castilla y León, which was developed in the health care area of “Medina del Campo” hospital (Valladolid) since 1 March 2010 until 31 December 2011. It was addressed to those persons between 50 and 69 years old, with a medium colorectal cancer risk. The selected screening test was the faecal occult blood test (OC-Sensor®), and the patients with positive results had a colonoscopy.

### **4. RESULTS.**

The target population was 13.245 persons, and 6.968 faecal occult blood tests were carried out, with 477 positive results. A total of 405 colonoscopies were performed, diagnosing 24 adenocarcinomas, 91 high risk adenomas and 214 low risk adenomas. Finally 24 patients had surgical interventions in all.

### **5. DISCUSSION.**

These results are in line with other studies reported in the literature, where is established in 40% the effective participation to appreciate the mortality decrease<sup>185,186</sup>, the study evaluated obtained a 53,73%. The different tests developed in the screening, faecal occult blood test followed by colonoscopy, have been guaranteed<sup>187</sup>. The results, compared with the national ones described<sup>173-181</sup>, were similar, even better in some indexes. There were some existing points of improvement, for example the participation rate has a wide allowed improvement, and we think that with the development of information and divulgation campaigns, about the disease, risk factor and the

screening programs benefits will have positive effects. We also think that the development of more specific faecal occult blood tests for cancer colorectal detection should be studied, since it could avoid unnecessary colonoscopies. Regarding the surgical treatment and post operative stage, the obtained data are not evaluable nor can be extrapolated, given the low number of patients that do not allow us to reach significant statistics.

### *Future Applications*

Ideas about new studies that will be developed:

1. Evaluation of factors that could be associated to the no participation in the cancer colorectal screening.
2. Study of the adenoma incidence into the screening program population target that was the base of our analysis and, in case of being higher than in other geographic spanish areas, to analyze the possible cause.
3. Improvement of the specificity of faecal occult blood test for the colorectal screening, without a high decrease of the sensitivity.
4. To study whether the negative examinations could delay the person enquiry, in the presence of any symptom and, if so, to evaluate the consequence of this delay.

## **6. CONCLUSIONS.**

- I. Our results are consistent and comparable to other studies (Spanish and international) reported in the literature, then the application of a colorectal cancer screening program is possible in our environment.



- II. Our results guarantee the cancer colorectal programs recommendations, offering clear benefits of the early diagnosis, and these programs can be indicated for a national coverage in Spain.
- III. As explained with the provided bibliography, the savings of the early treatment are very important, compared to the advanced illness treatment, this screening program then is really worthwhile and/or beneficial for the population.

# **I. INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN**

## I. INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN

---

### 1. EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer colorrectal (CCR) es un importante problema de salud dada su elevada incidencia y morbilidad asociada. En los países occidentales es una de las neoplasias más frecuentes. Como causa de muerte por cáncer ocupa el segundo lugar en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y esta neoplasia se sitúa en el primer lugar cuando se consideran ambos sexos conjuntamente<sup>1,2</sup>.

En nuestro medio es la tercera causa de cáncer en varones, por detrás del de próstata y pulmón, y la segunda en mujeres tras el cáncer de mama<sup>3,4</sup>, como se muestra en la tabla 1 y figura 1.

	HOMBRE	MUJER	AMBOS SEXOS
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

TABLA 1. Localizaciones más frecuentes de cáncer en España 2012<sup>4</sup>.

## AMBOS SEXOS

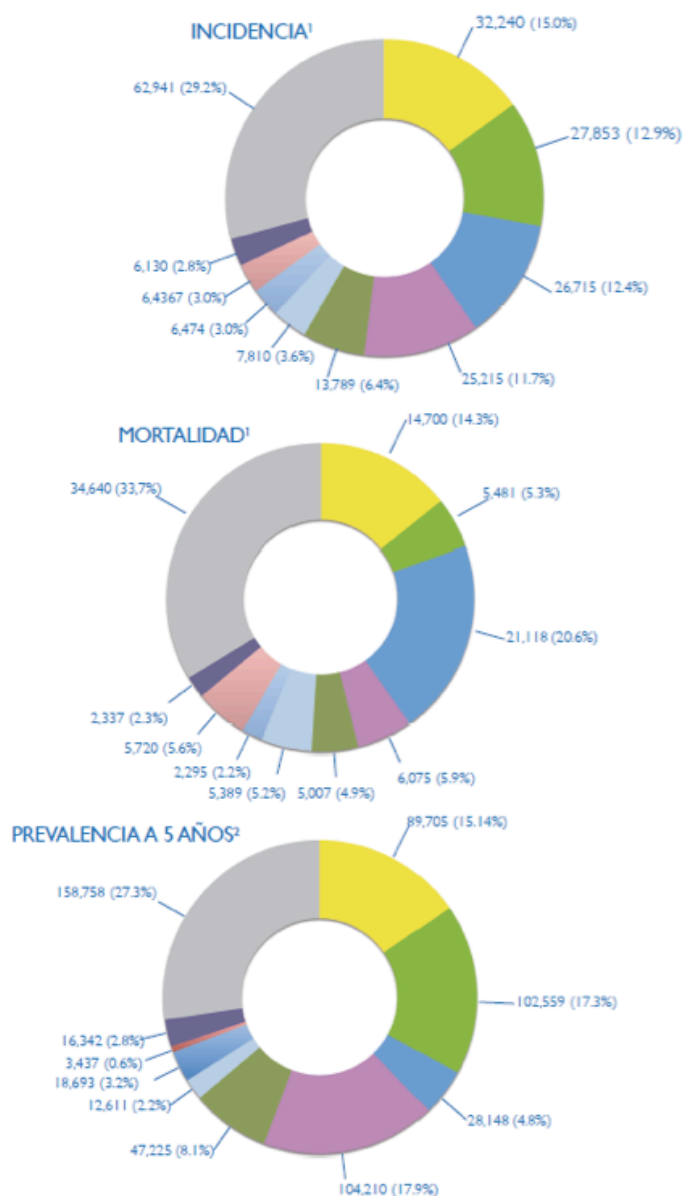
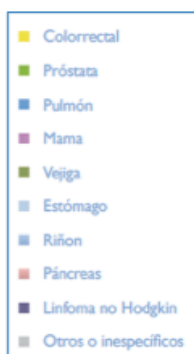


Figura 1: Incidencia y mortalidad en España por cáncer, y prevalencia estimada 2012<sup>4</sup>.

La incidencia anual ajustada según la edad del cáncer colorrectal en España es de 65,6/100.000 hombres y 35,3/100.000 mujeres, respecto a la tasa media de los países de la Unión Europea, que es de 55,7/100.000 hombres y 34,7/100.000 mujeres en el año 2012<sup>5</sup>.

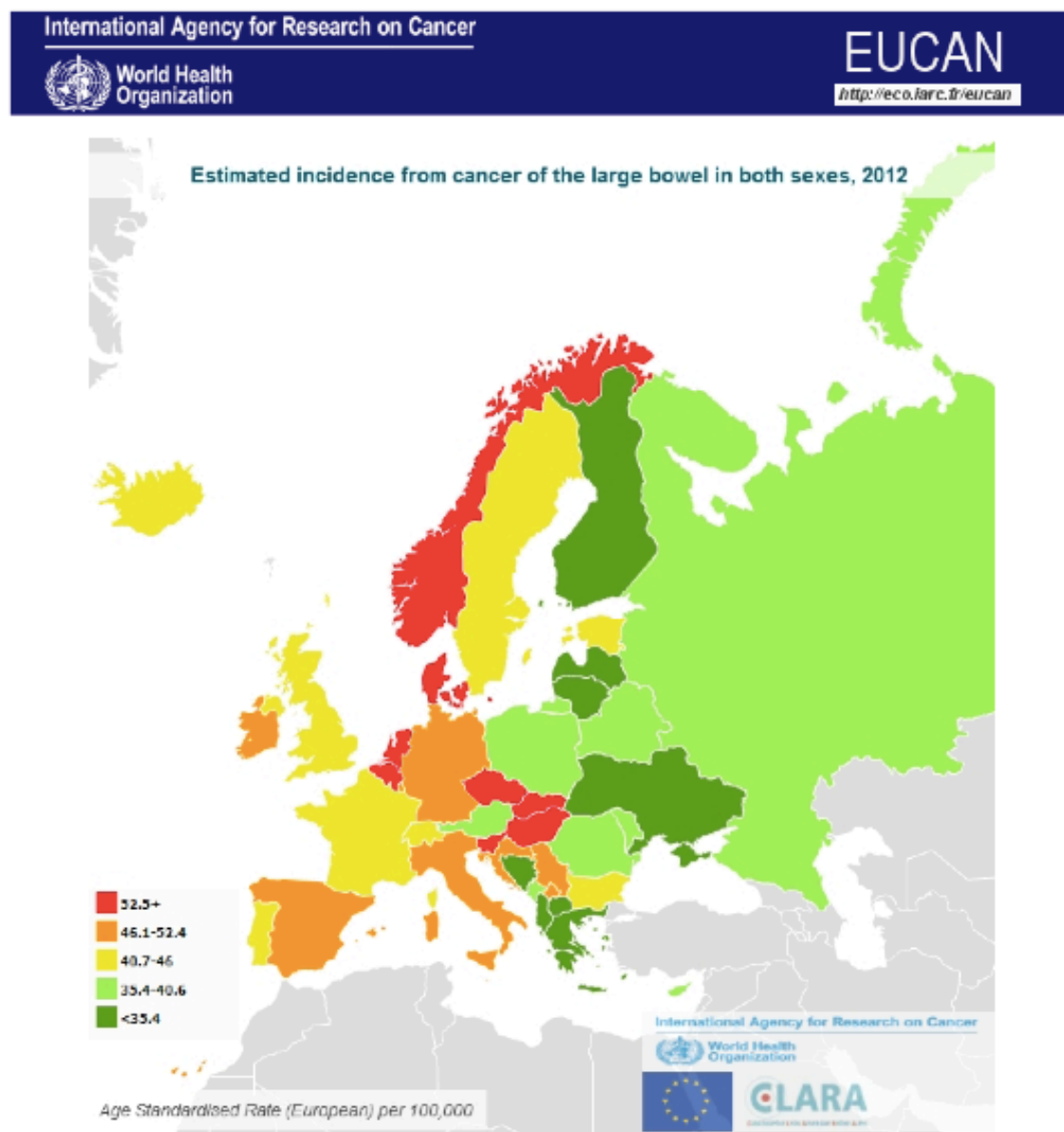


Figura 2: Incidencia estimada de CCR 2012<sup>5</sup>.

Comparándolo con el resto del continente europeo, España se haya en una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR<sup>5,6</sup>, como se muestra en la figura 2. En nuestro medio se observa una tendencia al aumento de la incidencia (figura 3), tal y como ocurre en la mayoría de los países que nos rodean, siendo ésta más elevada en los varones. El número de casos detectado está en relación directa con el progresivo envejecimiento de la

población, ya que la incidencia del CCR varía en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años<sup>7</sup>.

En Europa en el año 2014 se diagnosticaron 447.136 nuevos casos de CCR<sup>3</sup>.

En el año 2002 la incidencia estimada de CCR en España fue de 21.964 casos, mientras que 5 años después, 2007, la cifra alcanzaba casi los 26.000 casos nuevos. En el 2012 se han registrado 32.240 casos nuevos, lo que supone unas 620 personas a la semana, y equivale a unos 88 casos al día<sup>3,4</sup>, (figura 3).



International Agency for Research on Cancer  
Spain  
Colorectum  
Number of new cancers in 2015 (all ages)

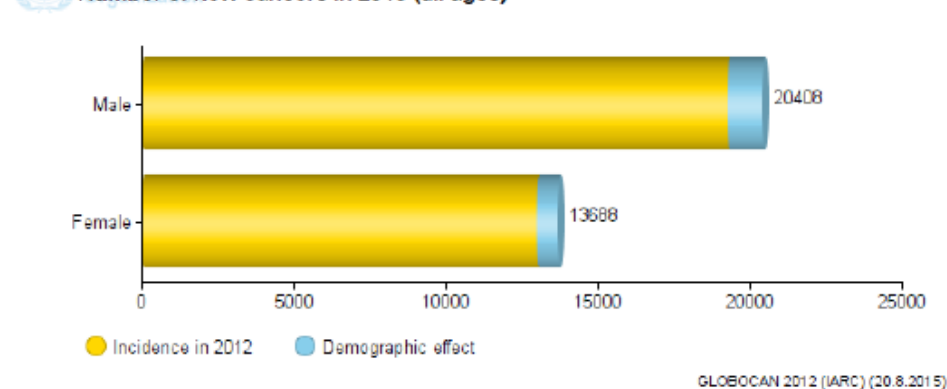


Figura 3: Incidencia estimada de CCR en España para el año 2015<sup>4</sup>.

A partir de los datos españoles de 2008 que cifran en 28.551 los nuevos casos y en 14.303 el número de muertes debidas al cáncer colorrectal, el proyecto internacional Globocan, ofrece una proyección matemática a futuro que prevé que en 2015 estas cifras aumenten a 34.096 nuevos casos y 16.104 muertes<sup>8</sup>.

El coste sanitario total de la asistencia por cáncer colorrectal en España se valora en más de 1.300 millones de euros de forma global. Se estima que el cribado puede disminuir estos costes en un 40%<sup>9,10</sup>. Aproximadamente un 20% de la población española de entre 50 y 69 años participa en programas de cribado de CCR (figura 4).

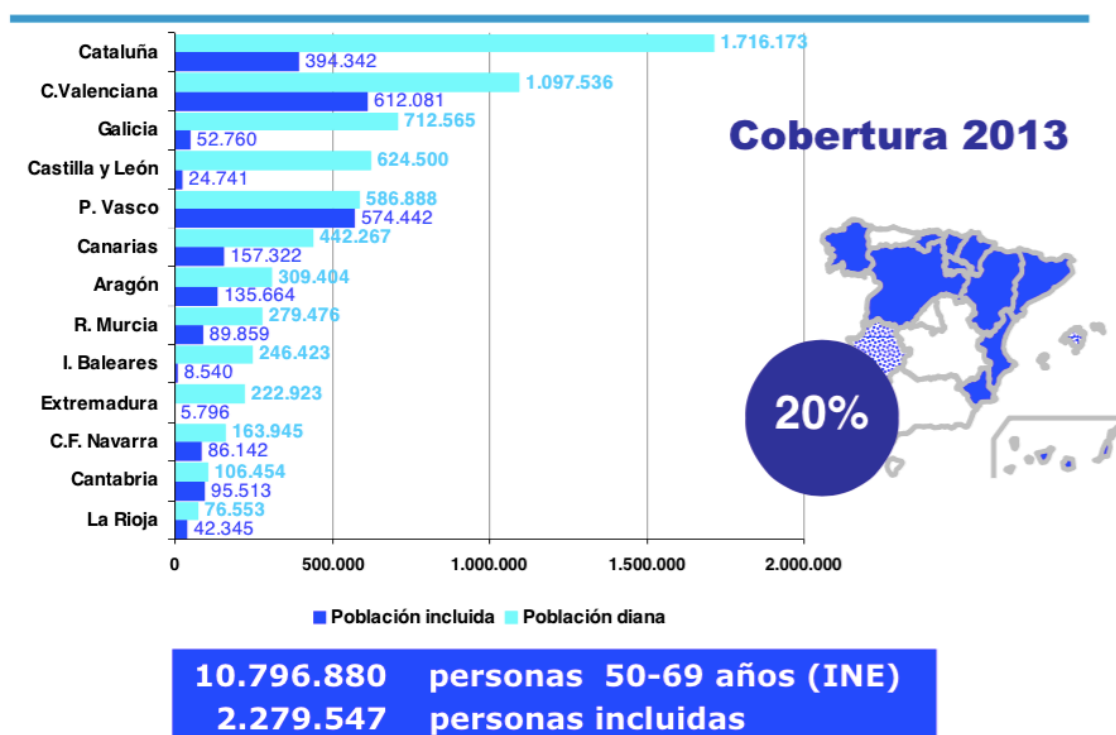


Figura 4: Cobertura del cribado del CCR en España en el año 2013<sup>11</sup>.

La supervivencia del CCR depende de manera fundamental del estadio tumoral en el que sea diagnosticado. Así, en los pacientes con estadio I, II, III y

IV, de acuerdo con la clasificación TNM<sup>12</sup>, la supervivencia a los 5 años es del 95-100%, el 70-85%, el 50-70% y el 5-15%, respectivamente<sup>7</sup>. La estadificación TNM se muestra en la figura 5 y tabla 2.

#### **Tumor primario (T)**

- Tx El tumor primario no puede ser valorado.
- T0 Sin evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ: tumor intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- T1 Tumor invade la submucosa.
- T2 Tumor invade la muscular propia.
- T3 Tumor invade a través de la muscular propia el tejido pericólorrectal.
- T4a Tumor penetra en el peritoneo visceral.
- T4b Tumor directamente invade o se adhiere a otros órganos o estructuras.

#### **Nódulos linfáticos regionales (N)**

- Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.
- N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1 Metástasis en 1 – 3 ganglios linfáticos regionales.
  - N1a Metástasis en un ganglio linfático regional.
  - N1b Metástasis en 2 – 3 ganglios linfáticos regionales.
  - N1c Depósitos de tumor en la subserosa, mesenterio, o tejido pericólico o perirrectal no peritonizado sin metástasis linfática regional.
- N2 Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.
  - N2a Metástasis en 4 – 6 ganglios linfáticos regionales.
  - N2b Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales.

#### **Metástasis a distancia (M)**

- M0 Sin metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia
  - M1a Metástasis confinada a un órgano o sitio ( hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional, testículo ).
  - M1b Metástasis en más de un órgano o localización o en el peritoneo.

Figura 5: Estadificación TNM de CCR, 7ª edición (2010)<sup>12</sup>.



ESTADIO	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

Tabla 2: Agrupación por estadio de las clasificaciones del CCR<sup>12</sup>.

Según el informe del año 2009 de valoración del cáncer en EE.UU., se objetiva una disminución de la mortalidad por CCR para el período 1975-2000 del 26%, y se estima que de este 26% sólo el 3% podría ser atribuible a la mejora y avance de los tratamientos, señalando que el conocimiento y manejo de los factores de riesgo supondría el 9%, y los estudios de cribado el 14% restante. De lo que se puede concluir que, un descenso en la mortalidad por CCR en EEUU se podría deber directamente a la prevención en un 88,5%, y sólo el cribado sería responsable de más de la mitad de esa reducción (54%)<sup>13</sup>.

Las causas principales de mortalidad en 2009 en Castilla y León fueron las enfermedades del sistema circulatorio (responsables del 31,4% del total de defunciones), los tumores (28,5%) y las enfermedades del sistema respiratorio (11,4%)<sup>14</sup>.

La mortalidad por CCR cuadruplica a la de los accidentes de tráfico (alrededor de 4.000 fallecimientos anuales) y también está muy por encima de los datos de fallecimiento por SIDA (1.300 al año).

En el siglo XX la medicina ha tenido un papel fundamentalmente curativo, con un gran impulso en la investigación básica, el diagnóstico y el tratamiento. Lo que ha dejado un poco de lado la detección precoz o cribado. El coste de éste es cada día mayor y supone un elevado consumo de recursos con un aumento importante del gasto sanitario, dados los avances realizados y la tecnificación de la medicina. Pero con los datos epidemiológicos que manejamos, las características del CCR que lo hacen susceptible para el cribado, así como la longevidad de la población hacen obligatoria la realización de cribado y detección precoz del CCR.

La esperanza de vida en España se ha incrementado exponencialmente, de 34,8 años en 1900 a 81,6 actualmente (78,5 años los varones y 84,6 años las mujeres)<sup>15</sup>, como se puede ver en la figura 6.

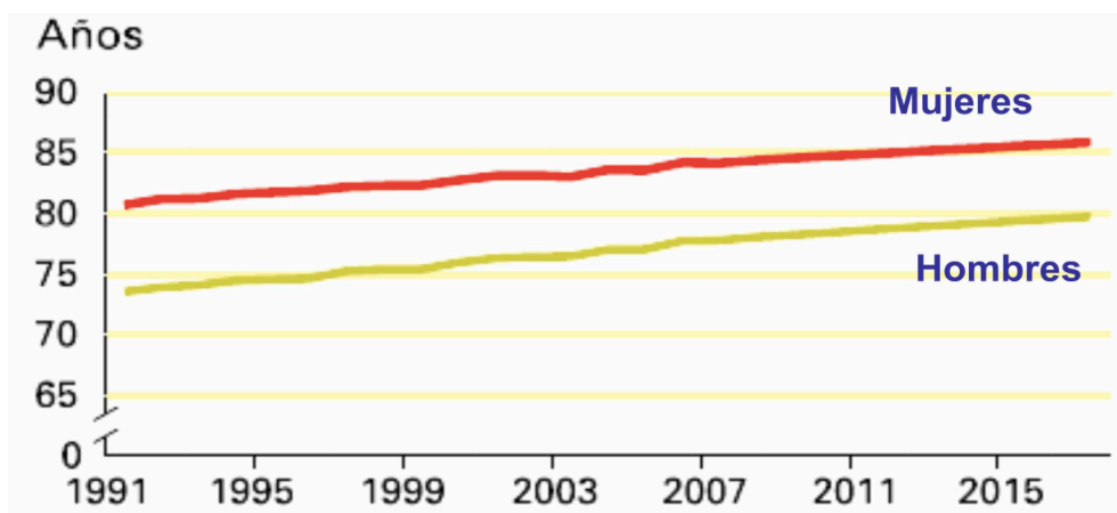


Figura 6: Evolución de la esperanza de vida al nacimiento en España<sup>15</sup>.

Actualmente la población española supera los 46.000.000 de habitantes, de los cuales cerca de 8.000.000 están por encima de los 65 años, siendo el 17,3% del total de la población (tabla 3)<sup>16</sup>.

Últimos datos	2011	2001	1991
<b>Población total (millones)</b>	46,8	40,8	38,9
<b>Menores de 15 años</b>	16,0%	15,6%	19,4%
<b>Mayores de 65 años</b>	17,3%	17%	13,8%

Tabla 3: Población española del último padrón<sup>16</sup>.

Las previsiones para el año 2041 son de que más de 14.000.000 de habitantes serán mayores de 65 años lo que supondrá más del 29% de toda la población española.

Estos datos tienen una repercusión evidente en la salud de la población y en la distribución de los recursos sociosanitarios, siendo ineludible un cambio de prioridades, promocionando las medidas de prevención y detección precoz, ya que a medio plazo ello va a suponer, entre otras cosas, un ahorro evidente del gasto sanitario.

## 2. ETIOPATOGENIA.

La evolución de pólipo adenomatoso a CCR está en íntima relación con la edad en ambos sexos. El riesgo anual de transición estaría sobre el 2,6% en individuos de 55 a 59 años y en 5,6% en los mayores de 80 años. El riesgo

acumulado de progresión en 10 años sería del 25% a los 55 años y aumenta al 43% con los 80 años<sup>17</sup>.

Los pólipos son neoformaciones que protruyen desde la pared hacia la luz intestinal. Según su morfología, se pueden clasificar en sesiles si se originan directamente de la pared, o en pediculados cuando se implantan en la pared a través de un pedículo o eje conjuntivo.

La mayoría de pólipos colorrectales son esporádicos y corresponden a adenomas (67%) y pólipos hiperplásicos (11%)<sup>18</sup>. Sin embargo, estos porcentajes varían según la localización, el tamaño de las lesiones y la edad de los pacientes estudiados<sup>18</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los adenomas en:

- Tubulares: menos de un 20% de componente veloso y habitualmente pediculados.
- Vellosos : más de un 80% de componente veloso.
- Tubulovellosos.

Según los resultados del National Polyp Study, el 87% de los adenomas son tubulares, el 8%, tubulovellosos y el 5%, vellosos<sup>19</sup>.

Los adenomas pueden sufrir cambios displásicos que abarcan desde la displasia de bajo hasta la de alto grado. La denominación de carcinoma *in situ* antigua se corresponde hoy con la displasia de alto grado, mientras que se reserva la denominación de carcinoma *in situ* (pTis de la clasificación TNM) para aquellos pólipos en los que las células carcinomatosas se hallan limitadas a la membrana basal (carcinoma intraepitelial) o a la lámina propia (carcinoma intramucoso), sin llegar nunca a superar la *muscularis mucosae*, siendo por tanto su capacidad de diseminación nula. Es fundamental diferenciar éstos del

pólipo maligno, que es un adenoma con áreas de transformación carcinomatosa que llegan a la capa submucosa (pT1 de la clasificación TNM), constituyendo un carcinoma invasivo con capacidad de diseminación<sup>18</sup>.

Los pólipos hiperplásicos no se consideran lesiones premalignas<sup>20</sup>. Sin embargo el síndrome de poliposis hiperplásica, caracterizado por la existencia de múltiples pólipos de esta estirpe en todo el colon, generalmente de tamaño  $\geq 5$  mm, sí es considerado potencialmente premaligno<sup>21</sup>.

Los pólipos hamartomatosos solitarios tampoco son considerados premalignos. No obstante, cuando se desarrollan en el contexto de una poliposis juvenil y en el síndrome de Peutz-Jeghers sí que presentan un riesgo aumentado de malignización<sup>22,23</sup>.

## **2.1. Historia natural de los adenomas.**

Múltiples estudios epidemiológicos, clinicopatológicos y genéticos apoyan la relación secuencial adenoma-carcinoma<sup>24,25</sup>. Describiendo la progresión gradual del epitelio normal a displásico y progresivamente a carcinoma, asociando múltiples alteraciones genéticas.

La polipectomía endoscópica disminuye la incidencia de CCR, como se demuestra en las cohortes derivadas de los Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA) del National Polyp Study<sup>26</sup> y el Telemark Polyp Study<sup>27</sup>.

En estudios que se han llevado a cabo con series endoscópicas o necrópsicas se estima una prevalencia de adenomas, entre poblaciones occidentales, que oscila entre el 25 y el 40%, respectivamente. De los cuales, tan sólo el 5% aproximadamente de los adenomas colorrectales experimentaría una transformación carcinomatosa<sup>18,25,28</sup>.

El crecimiento de los adenomas es lento, se estima entre 5 y 10 años el tiempo necesario para que un pólipo < 10 mm se transforme en un cáncer invasivo<sup>25</sup>. En estudios de seguimiento se ha objetivado el comportamiento de los pólipos, viendo que algunos adenomas aumentan de tamaño, otros se mantienen estables, e incluso algunos pueden llegar a desaparecer<sup>28</sup>. También se ha visto que, la presencia de displasia de alto grado se asocia al tamaño de la lesión, a la proporción de componente vellosa y finalmente a la edad del paciente<sup>19,29</sup>.

Los datos expuestos de la historia natural de los adenomas nos llevan a concluir que las estrategias de prevención del CCR deben ir dirigidas hacia intervenciones que nos ayuden a detectar de manera temprana los adenomas avanzados (lesiones  $\geq$  10 mm, con componente vellosa o con displasia de alto grado), ya que son éstos los que tienen una mayor probabilidad de progresar a cáncer.

## **2.2. Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica.**

En los últimos años se han producido avances en la biología molecular del cáncer, lo que ha permitido estudiar los mecanismos que originan la enfermedad.

El cáncer de colon se considera derivado de una progresión y acumulación de diversas alteraciones genéticas<sup>30-32</sup>, incluyendo oncogenes (reguladores positivos del ciclo celular), genes supresores tumorales (reguladores negativos del ciclo celular) y genes de reparación del ADN.

El proceso de transformación tumoral a partir de una célula (monoclonal) necesita de la acumulación sucesiva de alteraciones genéticas, como se puede ver representado en la figura 7. Las células tumorales son inestables genéticamente, aquellas que adquieren alteraciones en sus genes que les proporcionan ventajas en cuanto al crecimiento van siendo seleccionadas y serán mayoritarias en el tumor.

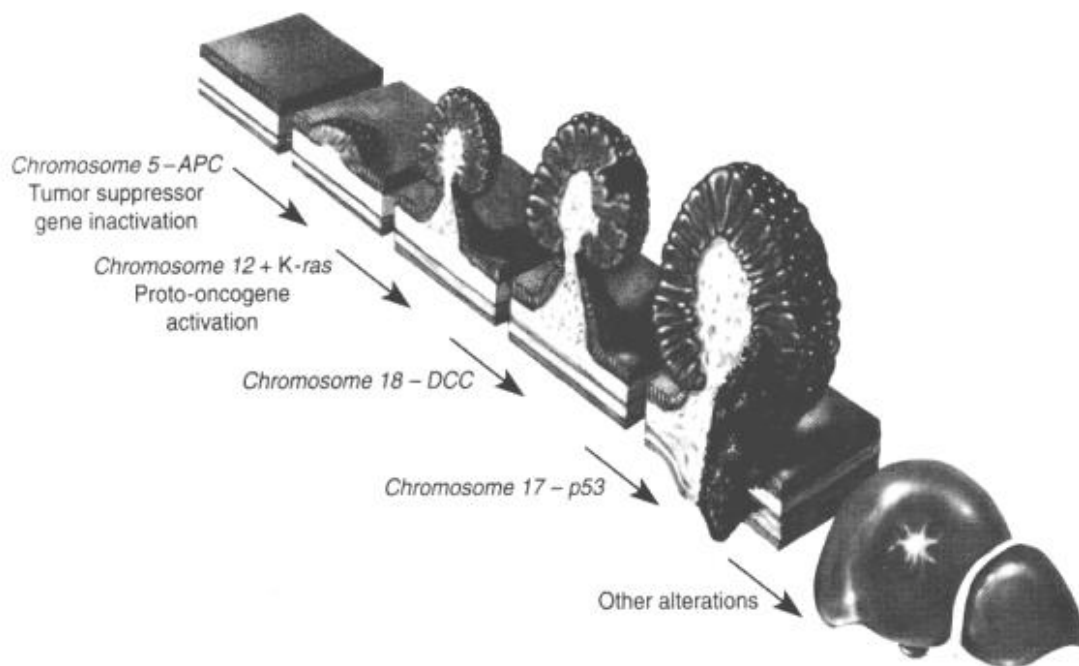


Figura 7: Evolución general del adenoma<sup>33</sup>.

En la carcinogénesis colorrectal hoy en día se han desarrollado dos vías principales: vía del fenotipo supresor y vía del fenotipo mutador<sup>34</sup>. Cada vía presenta una inestabilidad genómica característica:

- **Vía supresora:**

A esta vía le acompaña una inestabilidad cromosómica que se manifiesta en el desarrollo de tumores con aneuploidía y pérdidas frecuentes de heterocigosidad, también presenta mutaciones que activan oncogenes y bloquean genes supresores. Son características las mutaciones en K-Ras, APC

(Adenomatous polyposis coli) y p53. Perteneciendo a este grupo el 85% de los casos esporádicos y los hereditarios de PAF (Poliposis Adenomatosa Familiar)<sup>34</sup>.

- **Vía mutadora:**

En este caso existe una inestabilidad de microsatélites. Se desarrolla en el Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico (HNPCC) y en un 15% de los tumores esporádicos<sup>34</sup>.

La mayor parte de los tumores de esta vía mutadora son diploides o pseudodiploides. En estos casos no se presentan las mutaciones que aparecen en la vía supresora como APC, K-Ras y p53.

La vía mutadora es muy similar a la vía supresora. Ambas siguen el modelo propuesto por Knudson en el que el cáncer sólo se manifiesta cuando sufren mutaciones los dos alelos del mismo gen. En la figura 8 podemos ver representadas las dos vías de la carcinogénesis genética colorrectal.

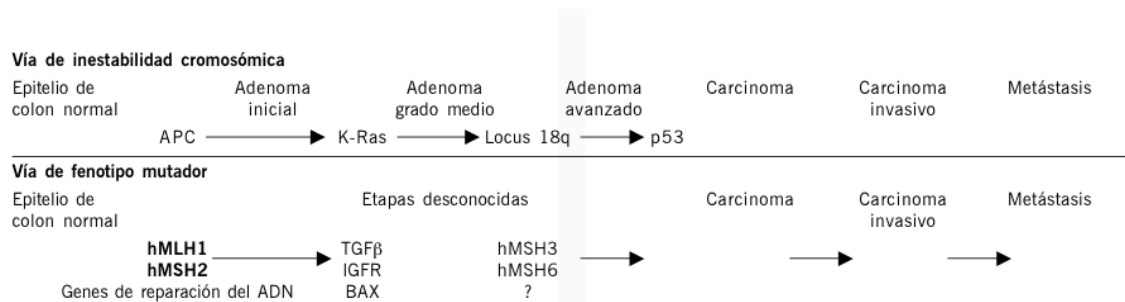


Figura 8: Vías genéticas de la carcinogénesis colorrectal<sup>34</sup>.

### 3. CLÍNICA.

Un hecho importante que debe tenerse en cuenta es que, cuando existe sintomatología el CCR suele encontrarse ya en una etapa avanzada. Esto se debe a que el colon y el recto presentan una gran distensibilidad, mayor en el



primero, lo que les proporciona una adaptación a la ocupación de su luz, permitiendo que siga habiendo tránsito a pesar de ocupaciones hasta del 90% de su diámetro. Aquí radica la importancia de un diagnóstico precoz, cuando el único signo clínico evidente más frecuente es la pérdida, quizás oculta, de sangre en las heces.

La clínica del cáncer colorrectal varía según el estadio evolutivo y la localización del tumor.

### **3.1. Sangrado digestivo.**

#### **3.1.1. Rectorragia.**

La rectorragia es un signo que se define como la emisión de sangre roja por el ano de forma aislada o junto con las heces. La sangre emitida de forma aislada puede aparecer tanto en el papel higiénico al limpiarse, como directamente en el inodoro. La sangre junto con las heces puede aparecer recubriendo la superficie de las deposiciones o mezclada con ellas.

Según algunos estudios se produce hasta en el 40% de los casos<sup>35</sup>, debido a la ulceración de la superficie neoplásica, que es más frágil y friable que la mucosa normal.

#### **3.1.2. Hemorragia masiva.**

La hemorragia masiva se define como la pérdida de sangre que requiere la reposición total del volumen sanguíneo en menos de 24 horas ó del 50% en tres horas. Si se puede contabilizar el sangrado,

pérdidas superiores a 150 ml/kg peso corporal (como valor absoluto) ó superiores a 1,5 ml/kg/min durante más de 20 minutos<sup>36</sup>.

Las grandes hemorragias son raras.

En los tumores localizados en el recto el sangrado suele ser en mayor cantidad, debido a la consistencia de las heces en ese trayecto final y su capacidad para erosionar la superficie tumoral, ya de por sí friable.

### **3.1.3. Sangre oculta en heces.**

La hemorragia oculta en heces es, sin lugar a duda, el primer signo de la enfermedad<sup>37</sup>.

El intestino elimina de forma habitual diaria 0,6-1,2 ml de sangre. En presencia de una lesión colorrectal las pérdidas suelen aumentar, aunque no de manera constante.

Existen diversos métodos para la detección de sangre oculta en heces (SOH). De todos ellos, el más usado es la prueba de sangre oculta en heces de guayaco (SOHg), prueba cualitativa basada en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina (Hb).

La prueba de SOHg se ha evaluado en múltiples ECA, una revisión de la Cochrane<sup>38</sup> estimaba una reducción de la incidencia de CCR de un 16% (RR:0,84; IC del 95%: 0,78-0,90). Además, los resultados del ECA de Minnesota<sup>39</sup> han mostrado también una reducción de la incidencia de CCR, del 20% con cribado anual (RR:0,80; IC del 95%: 0,70-0,90) y del 17% con el cribado bienal (RR:0,83; IC del 95%: 0,73-0,94)<sup>40</sup>.

### **3.2. Alteraciones del ritmo intestinal.**

Según algunos estudios está presente hasta en el 23% de los casos<sup>35</sup>.

Es frecuente la alteración en el ritmo y consistencia de las deposiciones, pudiendo existir tanto estreñimiento como diarrea. Se considera como habitual que las diarreas son características de los carcinomas situados en el ciego y colon ascendente, mientras que el estreñimiento lo es de los localizados en colon descendente y sigmoide. La diarrea estaría justificada con el proceso inflamatorio satélite y con infección secundaria, lo que determina un hiperperistaltismo, teniendo en cuenta también que a este nivel las heces son aún de características fluidas. En los tumores situados en la flexura esplénica, colon descendente y sigmoide, podría aparecer con más frecuencia estreñimiento, dada la menor luz intestinal y su reducida distensibilidad, junto con la parálisis secundaria que puede tener lugar y la característica de que las heces ya están formadas a este nivel.

### **3.3. Tenesmo.**

El dolor tenesmoide se define como la sensación dolorosa de plenitud rectal asociada al deseo imperioso de defecar. En la mayoría de los casos este dolor se asocia a la presencia de una tumoración primaria rectal. La afectación de la musculatura del suelo pélvico genera dolores episódicos no asociados a un estímulo conocido. Por sus características el tenesmo es un dolor mixto: neuropático, somático y visceral<sup>41</sup>.

En los casos de localización en recto, es frecuente la sensación de ocupación rectal, tenesmo rectal, expresado por ardor escozor y sensación de

irritación local, con sensación de deposición incompleta. Se puede dar hasta en un 20% de los casos según algunos estudios<sup>35,37</sup>.

### **3.4. Masa tumoral.**

El tumor puede llegar a ser palpable en la exploración abdominal en los casos en los que está muy desarrollado, siendo en los situados en el ciego donde alcanza su mayor volumen. También se puede palpar la masa tumoral en los situados en el recto, mediante tacto rectal<sup>37</sup>.

### **3.5. Dolor.**

En general cursan con sensación de plenitud o molestia difusa, mal definida. En el caso de tumores situados en el ciego suele ser inconstante y poco intenso, siendo de mayor intensidad cuando se localiza más distalmente, pudiendo adoptar un carácter cólico si existe estenosis. El dolor adquiere gran intensidad cuando se presentan complicaciones, sobre todo obstrucción por estenosis, lo que provoca distensión retrógrada, pudiendo llegar a producir perforación. También se pueden generar cuadros dolorosos intensos en las neoplasias de recto, debido a las estenosis y a las infiltraciones perirrectales con afectación de las estructuras nerviosas<sup>37</sup>.

### **3.6. Complicaciones.**

Las más habituales son la obstrucción intestinal, la perforación del colon con peritonitis secundaria, la formación de abscesos y la aparición de fístulas, además de la infiltración local en vecindad, sobre todo en el cáncer de recto.

También se pueden producir, como ya hemos comentado anteriormente, hemorragias, que suelen cursar como anemia crónica en la mayoría de los casos, pero puede también presentarse como hemorragia aguda importante<sup>37</sup>.

### **3.7. Sintomatología general.**

La presencia de astenia, anorexia, palidez, distensión abdominal, náuseas, pérdida de peso y fiebre, implican la existencia de tumor evolucionado, generalmente con metástasis a distancia<sup>37</sup>.

## **4. DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico del tumor se basa en la confirmación de la existencia de un CCR, la localización del mismo, la presencia o no de otras lesiones sincrónicas y/o de metástasis a distancia o invasión de órganos vecinos.

Éste es un amplio apartado a desarrollar pero nos vamos a basar exclusivamente en las técnicas diagnósticas que deben ser valoradas a la hora de diseñar los programas de cribado de CCR, que es el tema que nos ocupa.

### **4.1. Test de laboratorio.**

La analítica es un conjunto de pruebas de laboratorio que indican, de forma indirecta, el comportamiento funcional y metabólico de los distintos sistemas orgánicos.

En general es una técnica barata, fiable y poco invasiva, por lo que su realización es obligada.

#### **4.1.1. Hemoglobina en sangre periférica.**

La alteración más frecuente del hemograma en el carcinoma es la anemia, que se puede objetivar hasta en un 21% de los casos, dependiendo del estadio y tiempo evolutivo<sup>35</sup>. La O.M.S. recomienda basar el diagnóstico de anemia en la cantidad de hemoglobina. Así se define anemia como la presencia de menos de 13 g/dl de hemoglobina en sangre (12g/dl en mujeres)<sup>42</sup>.

La forma más frecuente de anemia en el carcinoma es la anemia de enfermedad crónica, anemia ferropénica que es muchas veces el primer signo diagnóstico de una neoplasia, sobre todo digestiva o ginecológica.

En el CCR son habituales las pequeñas pérdidas diarias a través del tubo digestivo, por erosión y fragilidad de la mucosa de la lesión tumoral, que pueden pasar desapercibidas o manifestarse en forma de anemia crónica ferropénica.

#### **4.1.2. Marcadores Tumorales.**

El marcador tumoral se define como un componente identificable que está presente o que es secretado por la célula tumoral<sup>43</sup>.

La detección de un marcador tumoral en cuantía suprafisiológicas puede indicar la presencia de enfermedad neoplásica, siendo potencialmente útiles en:

- Cribado para el diagnóstico precoz (Marcadores diagnósticos).
- Determinación del pronóstico (Marcadores pronóstico).
- Predicción de la eficacia del tratamiento (Marcadores de seguimiento).
- Control clínico tras la cirugía primaria del tumor.

- Monitorización del tratamiento en la enfermedad avanzada.

Sin embargo, la ausencia tanto de sensibilidad como de especificidad en las fases precoces de la enfermedad neoplásica limita la utilización sistemática de los marcadores en el cribado de pacientes asintomáticos<sup>44-46</sup>.

El valor pronóstico de estos marcadores tumorales radicarán en la relación que se establece con el tamaño tumoral y/o con la presencia de metástasis a distancia<sup>44,47</sup>.

De acuerdo con Duffy, el NHIC (National Health Information Center) dispuso en el año 1981 que la monitorización del antígeno carcinoembrionario (CEA) era la mejor técnica no invasiva disponible para la determinación de recidiva en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal previo<sup>46</sup>.

Posteriormente, Locker et al., en 1996, a través de la ASCO (The American Society of Clinical Oncology) publicó guías clínicas basadas en la evidencia para el uso de los marcadores tumorales en el cáncer colorrectal, habiéndose llevado a cabo sendas revisiones en los años 2000 y 2006<sup>48</sup>. Por su parte, Duffy et al., en 2007 en el EGTM (European Group on Tumor Markers) actualizó las guías para el uso de marcadores séricos, tisulares y fecales en el CCR<sup>49</sup>.

Se han estudiado múltiples marcadores tumorales en el CCR pese a lo cual, sólo unos pocos son utilizados de forma rutinaria. Los marcadores recomendados por las diferentes guías oncológicas serían<sup>47,49</sup>:

- CEA: Seguimiento postoperatorio de pacientes subsidiarios de quimioterapia sistémica o resecciones quirúrgicas. Se deben obtener al diagnóstico, dónde muchas veces ya están elevados.

- Inestabilidad de los microsatélites para identificar a aquellas personas que deben realizarse el estudio genético de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 para mutación de APC en el diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar.

#### **4.1.3. Determinación de sangre oculta en heces (SOH).**

Al ser el más común y precoz síntoma el sangrado digestivo, la determinación de sangre oculta en heces debería ser la “piedra angular” para el cribado inicial, junto con una analítica de sangre para el estudio de la anemia.

Sólo con la prueba de SOH química o guayaco y la sigmoidoscopia se han publicado ECAs que confirman la disminución de la incidencia y mortalidad de la enfermedad<sup>50-52</sup>.

En las décadas de 1940-1960 se publican los primeros estudios que recomiendan la determinación de SOH con métodos químicos en personas asintomáticas<sup>53-58</sup>.

En 1969 en los trabajos llevados a cabo por Greegor se puede comprobar cómo la realización de la prueba SOHg en la población asintomática permite detectar lesiones en fases precoces<sup>59,60</sup>, y un año después se comienza a comercializar en EE.UU. la primera prueba basada en el método del guayaco<sup>61</sup>. En los años siguientes se ratifica su utilidad<sup>62-66</sup> y se inician varios ECAs que se publican posteriormente en los años 1980-1990<sup>67-70</sup>. Estos estudios, realizados en Europa (Dinamarca, Suecia y Reino Unido) y EE.UU., acreditan la utilidad del método y demuestran una reducción de la mortalidad por CCR en la población incluida<sup>71-74</sup>. Con posterioridad es un estudio francés el que constata los mismos resultados<sup>75</sup>.



En los inicios de los años 80 se comienza a desarrollar un nuevo sistema para la detección de SOH, un test inmunológico (SOHi)<sup>76,77</sup>, que posteriormente, en 1990, es aplicado en Japón para un programa de cribado poblacional de CCR. La prueba de SOHi se basa en la reacción de anticuerpos específicos contra la Hb humana, y no precisa de restricciones ni dietéticas ni farmacológicas. En Europa, se comienza su utilización en Italia en los años 90<sup>78</sup>, mientras que en España se publica el primer estudio varios años después<sup>79</sup>. Aunque de momento no ha sido publicado ningún ECA que confirme la disminución de la incidencia y la mortalidad de CCR con el test de SOHi, sí existen evidencias científicas indirectas suficientes que recomiendan su uso<sup>80,81</sup>.

### ***Ventajas e inconvenientes de las pruebas de SOH.***

En las tablas 4 y 5 se resumen las características de los principales test de SOH químicos (SOHq) y SOHi (con nombres comerciales) que se han evaluado en grandes cohortes o en ECAs<sup>80</sup>. Debido a la existencia de tantos test en el mercado y a las diferentes características de éstos ha habido discrepancia sobre cuál de ellos sería el más adecuado para el cribado en las distintas situaciones clínicas.

Pruebas	Método	Límite de detección (µg de Hb/g de heces)	Lectura
<i>Químicas</i>			
Hemocult II <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hema-Screen <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hemo-fec <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hemocult-SENSA <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa con revelador sensible	300	Visual
<i>Inmunológicas</i>			
Primera generación			
InmunoCare <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
FlexSure OBT <sup>®</sup> *	Inmunocromatográfico	300	Visual
Immudia Hem SP <sup>®</sup> *	Hemaglutinación	300	Visual
OCHemodia <sup>®</sup> *	Aglutinación en látex	40	Visual
Monohaem <sup>®</sup> *	Inmunoquímico	1.000	Visual
Última generación			
Insure Inform <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	50	Visual
Instant View <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
Hemeselect <sup>®</sup> *	Hemaglutinación	300	Visual
Hemocult-ICT <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
Clearview Ultra-FOB <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	50	Visual
OCLight <sup>®</sup> , FOB-Gold <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	20 a 2.000	Automatizado
OC-SENSOR <sup>®</sup> , OC-MICRO <sup>®</sup> SENTiFOB <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	20 a 2.000	Automatizado
Immudia RPH (Magstream 1000) <sup>®</sup>	Aglutinación magnética	100 a 200	Automatizado
Hb: hemoglobina.			
*Test retirados del mercado.			

Tabla 4: Principales test de SOH aprobados por la FDA<sup>80</sup>.

	Prueba de SOH-Q	Prueba de SOH-I
Restricción dietética	Recomendable	No
Retirar AINE o aspirina 7 días antes	Sí	No
Falsos positivos para detección de hemoglobina fecal:		
Carnes rojas	Sí	No
Vegetales no cocinados	Sí	No
Sangre del tracto digestivo alto	Sí	No
Falsos negativos para detección de hemoglobina fecal:		
Ingesta de ácido ascórbico	Sí	No
Resecamiento de la muestra	Sí	–
Caducidad del amortiguador	–	Sí
Muestra insuficiente	Sí	Sí
Temperatura del ambiente elevada	Sí	Sí
Deficiente conservación posttest (>4 °C)	–	Sí
Tiempo desde recogida de la muestra hasta su lectura	14 días	21 días
Número de muestras necesarias para su lectura	3	1
Efecto prozona*	No	Sí
Lectura subjetiva	Sí	Sí (cualitativo)
		No (cuantitativo)
Lectura automatizada	No	Sí (cuantitativo)
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SOH-I: test de sangre oculta en heces inmunológico; SOH-Q: test de sangre oculta en heces químico.		
*Efecto prozona: en condiciones de exceso del antígeno (hemoglobina superior a 2.000 µg/g de heces) el ensayo lee una concentración de hemoglobina nula o inferior a la presente en la muestra.		

Tabla 5: Ventajas e inconvenientes de las pruebas químicas e inmunológicas de los test de SOH<sup>80</sup>.

#### **a) Test SOH químicos.**

Las pruebas de SOHq emplean indicadores como la resina de guayaco (Hemoccult<sup>®</sup> , Hemoccult II<sup>®</sup> , Smith Kline Diagnostics, Sunnyvale, California), la ortotolidina (Hematest<sup>®</sup> , Miles Laboratories, Elkhart, Indiana) o la bencidina (Hemo-fec<sup>®</sup> , Med-Kjemi AS, Hon, Noruega). Mediante una reacción de oxidación, la actividad de la pseudoperoxidasa de la Hb produce un cambio de color en el papel impregnado de resina de guayaco, ortotolidina o bencidina en presencia de una solución alcohólica (revelador) de peróxido de hidrógeno. Es una prueba simple y cualitativa. El paciente tiene que recoger 2 muestras de 3 deposiciones consecutivas, dichas muestras en el laboratorio se distribuyen en 6 ventanas o pocillos (2 por tarjeta). La prueba es considerada positiva si la coloración azulada se difunde dentro de los 5 mm circundantes a la colocación de la muestra dentro del primer minuto tras la aplicación del revelador, en al menos una de las 6 ventanas o pocillos. A mayor número de ventanas positivas mayor valor predictivo positivo<sup>39</sup>, así cuando hay 4 o más ventanas positivas la probabilidad de encontrar una neoplasia si se realiza una colonoscopia es más elevada<sup>82,83</sup>. Los test clásicos de SOHq (p. ej., Hemoccult II<sup>®</sup>) detectan concentraciones de Hb a partir de 600 µg/g de heces. El Hemoccult-SENSA<sup>®</sup> es una variante del test de guayaco estándar que introduce una modificación en la solución reveladora, haciéndole más sensible con un punto de corte aproximado de 300 µg/g de heces, denominándose “prueba de guayaco sensible”.

Los principales inconvenientes de los test de SOHq son:

- Baja sensibilidad para la detección de CCR y adenoma avanzado, asociando una tasa de cánceres de intervalo que oscila entre el 30% y el 52%<sup>84,85</sup>.
- No son específicos para la Hb humana y pueden dar resultados falsos positivos con alimentos que contienen actividad peroxidasa, como los vegetales no cocinados o las carnes rojas, por lo que se recomienda retirarlos 3 días antes de la recogida de las muestras<sup>86-88</sup>, si bien, la restricción dietética se ha cuestionado<sup>88-90</sup>. Si se retrasa el procesamiento de las muestras de SOHq 72 h, se minimiza la interferencia con peroxidasas de origen vegetal. Debido a estos hallazgos, algunos autores recomiendan restricción exclusivamente de carnes rojas<sup>88-90</sup>. Otros estudios no están de acuerdo con la restricción dietética ya que consideran que no reduce significativamente la tasa de resultados positivos y sí puede limitar de forma importante la participación<sup>91</sup>. Sin embargo, varios estudios remarcan la importancia de realizar una restricción dietética cuando se utiliza Hemocult-SENSA<sup>®90,92</sup>, debido a que en este test se utiliza un revelador que potencia la actividad de la peroxidasa.
- Los test de SOHq detectan Hb procedente del tracto digestivo superior, debiendo retirar los fármacos gastrolesivos al menos 7 días antes de la recogida de las muestras, para evitar falsos positivos.
- Precisan de 2 muestras de heces de 3 deposiciones consecutivas, lo que puede disminuir la participación.

- Son pruebas cualitativas sujetas a la interpretación subjetiva del resultado. De hecho, el rendimiento de ésta es muy superior cuando personal formado y habituado en un laboratorio centralizado realiza la lectura.
- Efecto de la rehidratación de la muestras. Varios estudios han constatado que la rehidratación aumenta 3 o 4 veces la positividad del test debido a la reactivación de las peroxidasas vegetales<sup>71,93,94</sup>.
- La intermitencia de la hemorragia, el resecamiento de las muestras, la exposición a temperaturas elevadas y el consumo de vitamina C por encima de los 250 mg/día pueden aumentar los falsos negativos<sup>95</sup>.

#### **b) Test de SOH inmunológicos.**

Los test de SOHi se basan en la reacción de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra la Hb humana, la albúmina u otros componentes de la sangre fecal, no siendo necesarias restricciones dietéticas o farmacológicas. Durante los últimos 20 años la FDA ha registrado más de 50 test de SOHi, pero muy pocos de ellos se han evaluado como método de cribado del CCR<sup>80</sup> (tabla 4).

Pruebas	Método	Límite de detección ( $\mu\text{g}$ de Hb/g de heces)	Lectura
<i>Químicas</i>			
Hemocult II <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hema-Screen <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hemo-fec <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hemocult-SENSA <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa con revelador sensible	300	Visual
<i>Inmunológicas</i>			
<i>Primera generación</i>			
InmunoCare <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
FlexSure OBT <sup>®</sup> *	Inmunocromatográfico	300	Visual
Immudia Hem SP <sup>®</sup> *	Hemaglutinación	300	Visual
OCHemodia <sup>®</sup> *	Aglutinación en látex	40	Visual
Monohaem <sup>®</sup> *	Inmunoquímico	1.000	Visual
<i>Última generación</i>			
Insure Inform <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	50	Visual
Instant View <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
Hemeselect <sup>®</sup> *	Hemaglutinación	300	Visual
Hemocult-ICT <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
Clearview Ultra-FOB <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	50	Visual
OCLight <sup>®</sup> , FOB-Gold <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	20 a 2.000	Automatizado
OC-SENSOR <sup>®</sup> , OC-MICRO <sup>®</sup> SENTiFOB <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	20 a 2.000	Automatizado
Immudia RPH (Magstream 1000) <sup>®</sup>	Aglutinación magnética	100 a 200	Automatizado
Hb: hemoglobina.			
*Test retirados del mercado.			

Tabla 4: Principales test de SOH aprobados por la FDA<sup>80</sup>.

Los test de primera generación, ya retirados del mercado en su mayoría (con asterisco en la tabla anterior), eran cualitativos. Al principio se realizaron estudios comparativos para evaluar la eficacia de ambos test en la detección del CCR en la población de riesgo intermedio (personas con edad mayor o igual a 50 años, sin antecedentes familiares ni personales de CCR ni de adenomas ni otros factores de riesgo de CCR<sup>26</sup>), no siendo concluyentes, en gran medida por metodología inadecuada. Sin embargo, a partir del año 2004-2005 se han desarrollado pruebas de SOHi (test de última generación) que simplifican el proceso de recogida de la muestra, su mantenimiento y procesamiento, y son capaces de detectar concentraciones muy bajas de hemoglobina fecal (40 a 300  $\mu\text{g/g}$  de heces)<sup>80</sup>.

Estos test pueden ser:

- Cualitativos: su lectura se lleva a cabo a los 5 min mediante tiras reactivas impregnadas de anticuerpos contra la hemoglobina y control.
- Cuantitativos: equipos que permiten cuantificar la cantidad de hemoglobina fecal. De este modo el análisis automatizado es fiable y preciso, no dando lugar a la lectura subjetiva. A su vez permite el procesamiento de un elevado número de muestras, hasta 50 en una hora, siendo más funcional para estudios poblacionales.

Los test sensibles de SOHi han pasado a detectar cantidades de hemoglobina fecal 7 a 15 veces inferiores a las detectadas por los químicos, potenciando así su sensibilidad para la detección de CCR precoz y su lesión precursora, el adenoma avanzado.

En los últimos años se han desarrollado los test de aglutinación en látex (p.ej., OC-Sensor®, OC-Micro®, EikenChemical Co., Ltd, Japón; FOB-Gold®, Sentinel Diagnostics , Milán) o de partículas de gelatina magnetizadas (Magstream 1000®, Fujirebio Inc., Tokyo, Japón), los cuales poseen las siguientes características<sup>80</sup>:

- Detectan y cuantifican concentraciones de hemoglobina humana fecal muy bajas (entre 20 y 150 µg/g de heces).
- Los equipos automatizados procesan hasta 50 muestras por hora.

También pueden dar falsos negativos debido a:

- Caducidad del amortiguador estabilizador de hemoglobina.

- Mala conservación de la muestra (debe guardarse a 4°C hasta su entrega en el laboratorio).
- Demora en el procesamiento, excediéndose de los 15 a 20 días desde la toma de la muestra hasta su análisis.

Sigue en debate el número ideal de muestras a analizar para obtener el máximo rendimiento de los test de SOHi. Existe sólo un estudio<sup>96</sup> que ha comparado la sensibilidad y especificidad dependiendo de si se recogían 1, 2 ó 3 muestras de heces. Dando como resultado que con la recogida y análisis de 3 muestras la tasa de detección de hemoglobina aumentaba significativamente. Como consecuencia de ello se perdía especificidad, recomendándose entonces la recogida de una sola muestra. En un estudio que evaluó la tasa de positividad del test FlexSure® (límite de detección de 300 µg de Hb/g de heces) con 3 muestras, la positividad fue del 3,2%<sup>97</sup>. Siendo estos datos comparables a los obtenidos con test de SOHi más sensibles (límite de detección 50 µg de Hb/g de heces), como Insure<sup>®98</sup>, OC-Sensor<sup>®99</sup>, Magstream 1000/HemS/ P<sup>®100</sup>, con tasas de positividad del test entre el 5,6% y el 6,9%. Estos valores son independientes del número de muestras analizadas; por tanto, en la actualidad no hay pruebas suficientes para recomendar el análisis de más de una muestra de heces por ronda de cribado con los nuevos test de SOHi<sup>80</sup>.

### **c) Precisión diagnóstica y punto de corte de la hemoglobina fecal.**

La precisión de una prueba viene definida por la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo (VP), la eficiencia (Ef) y la razón de verosimilitud (RV), determinaciones que viene cómo determinar en la tabla 6.



Indicador	Concepto
S	Probabilidad de que los pacientes con la enfermedad tengan un test de SOH positivo. $S = VP^a / VP + FN^b$
E	Probabilidad de que los individuos que no presentan la enfermedad tengan un test de SOH negativo. $E = VN / FP^c + VN^d$
VPP	Probabilidad de que un individuo con un test positivo tenga la enfermedad. $VPP = VP / VP + FP$
VPN	Probabilidad de que un individuo con un test negativo no tenga la enfermedad. $VPN = VN / VN + FN$
Ef	Proporción de todos los individuos, con o sin la enfermedad, a los que el test clasifica correctamente. $EF = VP + VN / VP + FP + VN + FN$
RV	Probabilidad de que un resultado positivo de un test seleccione adecuadamente a los sujetos portadores de la enfermedad (establece el mejor balance entre la sensibilidad y la especificidad). $RV = S / 1 - E$

E: especificidad; Ef: eficacia; FN: falso negativo; FP: falso positivo; RV: razón de verosimilitud; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; S: sensibilidad.  
<sup>a</sup>VP = pacientes portadores de la enfermedad a los que el test clasifica correctamente.  
<sup>b</sup>FN = individuos que presentan la enfermedad y tienen un test de sangre oculta en heces negativo (equivale a sensibilidad -100%).  
<sup>c</sup>FP = individuos que no presentan la enfermedad y tienen un test positivo (equivale a especificidad -100%).  
<sup>d</sup>VN = pacientes que no tienen la enfermedad y a los que el test clasifica correctamente.

Tabla 6: Indicadores que definen la precisión de los test SOH<sup>80</sup>.

En nuestro caso, estos indicadores están en relación directa con el punto de corte de Hb fecal que determinemos, ya que en función del mismo daremos los resultados como positivos o negativos. Y hay que recordar que, los valores predictivos varían dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudio y de cuándo se positiviza la prueba en relación con la evolución de la enfermedad.

La RV es un sistema paralelo para valorar una prueba diagnóstica, ya que es independiente de la prevalencia de la enfermedad. Con ella se evalúa la probabilidad que tiene una prueba de seleccionar adecuadamente a los individuos que presentan o no la enfermedad, o lo que es lo mismo, establece el mejor balance entre la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica. Cuanto más alta sea la RV para un test positivo, mejor será éste para diagnosticar la enfermedad y cuanto más baja sea la RV para una prueba negativa, mejor será la prueba para excluir la enfermedad<sup>101</sup>. Se acepta que son útiles clínicamente las pruebas con RV mayor de 10 (positivas) y con RV menor de 0,1 (negativas).

En diversas guías se recomiendan las características que debe incluir un test de cribado, siendo deseable una sensibilidad del 100% cuando<sup>102</sup>:

- Se trata de una enfermedad grave con mal pronóstico.
- Tiene un tratamiento potencialmente curativo.
- Los resultados falsos positivos no producen un deterioro físico, psicológico o económico importante en el paciente.

En nuestro caso, el CCR cumple todas estas condiciones.

La sensibilidad de los test de SOHq en la detección de CCR invasivo es aceptable si ya se han realizado varias rondas de cribado con anterioridad, pero es muy baja para la detección de adenoma avanzado. La explicación para este cambio de sensibilidad puede ser que las pérdidas hemáticas que presentan los adenomas avanzados son sensiblemente inferiores a las observadas en el cáncer invasivo y escapan a la capacidad de detección de la Hb fecal que tienen estos test<sup>103,104</sup>. Si recordamos que el crecimiento de los adenomas es lento, se estima entre 5 y 10 años el tiempo necesario para que un pólipo < 10 mm se transforme en un cáncer invasivo<sup>25</sup>, y que la estrategia de cribado mediante SOH consiste en la repetición anual o bienal del test, podemos concluir igualmente que cabe esperar una sensibilidad y una especificidad muy superiores en rondas sucesivas, permitiendo la detección de la mayoría de las neoplasias clínicamente significativas en el transcurso del tiempo<sup>103,104</sup>.

Los test de SOHi cualitativos presentan unos puntos de corte para la detección de Hb fecal sensiblemente inferiores (40 a 300 µg/g de heces) a los

químicos (300 a 600 µg/g de heces) (tabla 4) y, hay que tener en cuenta que detectan de una manera específica Hb humana<sup>80</sup>.

Dos estudios han evaluado los distintos puntos de corte para la detección de Hb fecal, utilizando la colonoscopia como método de referencia.

- I. El primero<sup>105</sup> evaluó la rentabilidad diagnóstica de 50, 150 o 300 ng de Hb/ml de amortiguador (equivalente a 50, 150 o 300 µg de Hb/g de heces) en 4.200 individuos asintomáticos. El umbral de 150 ng de Hb/ml resultó el más adecuado, con una sensibilidad y una especificidad para CCR del 81% y del 96%, respectivamente.
- II. El segundo estudio<sup>103</sup>, realizado en 1.000 pacientes en los que se indicó una colonoscopia diagnóstica, evaluó la precisión diagnóstica del test con intervalos de 25 µg de Hb/g de heces en un rango entre 50 y 150 µg de Hb/g de heces:
  - La Hb fecal en los pacientes con pólipos hiperplásicos o con pólipos adenomatosos con un tamaño inferior a 6 mm fue similar a los observados en los pacientes sin pólipos.
  - En los pacientes con adenomas avanzados o CCR se objetivó un aumento progresivo y estadísticamente significativo de las concentraciones de Hb fecal con respecto a las observadas en los individuos con una colonoscopia normal.
  - Se obtuvo como punto de corte con mayor rentabilidad diagnóstica el de 75 µg de Hb/g de heces, con una sensibilidad del 94,1% ( IC del 95%: 82,9 a 100) para la detección de cáncer y del 67% (IC del 95%: 57,4 a 76,7) para la detección de cualquier neoplasia significativa, con

una especificidad del 87,5% (IC del 95%: 85,4 a 89,6) y del 91,4% (IC del 95%: 89,6 a 93,2), respectivamente.

- Se objetivó también, que para la mayoría de adenomas no avanzados la concentración media de Hb fecal fue inferior a 75 µg de Hb/g de heces que, teniendo en cuenta que estas lesiones no son el objetivo de nuestros programas de cribado, al aplicar este punto de corte se evita la detección de adenomas no avanzados, con una sensibilidad aceptable para la detección de neoplasia colorrectal significativa.

Los resultados de estos estudios apoyan que los test de SOHi son eficaces para identificar pacientes con alto riesgo de presentar neoplasia colorrectal clínicamente significativa en los programas de cribado y pueden reducir la demanda de colonoscopias en la población de riesgo medio. Como población de riesgo medio se recuerda que se considera a personas con edad mayor o igual a 50 años, sin antecedentes familiares ni personales de CCR ni de adenomas ni otros factores de riesgo de CCR<sup>18,26,27</sup>.

#### **d) Eficacia de los test de SOH como estrategia de cribado del cáncer colorrectal.**

Cuatro ECAs realizados en Gran Bretaña<sup>84,106</sup>, Dinamarca<sup>107,108</sup>, Estados Unidos<sup>71,93</sup> y Suecia<sup>85,109</sup>, que incluyeron un total de 329.642 participantes, han constatado que el cribado mediante test de guayaco anual o bienal, seguido de la realización de una colonoscopia<sup>71,84,93,108</sup> o sigmoidoscopia<sup>85,109</sup> cuando el test es positivo, reduce significativamente la mortalidad por CCR en la población de riesgo medio.

En una revisión sistemática<sup>110</sup> de estos 4 ECAs, se observó que el cribado con Hemoccult® anual o bienal reducía la mortalidad un 16% (RR: 0,84; IC del 95%: 0,78 a 0,90) y un 15% (RR: 0,85; IC del 95%: 0,78 a 0,90), respectivamente.

En otro estudio, de casos y controles, se mostró que el cribado con el test Immudia® reducía entre un 28 y un 46% el riesgo de desarrollo de un CCR que, puede ser debido a la mayor sensibilidad de este test para detectar adenomas avanzados y al efecto de las polipectomías realizadas durante el estudio<sup>111</sup>.

En la tabla 7 se expone una comparativa de diversos estudios que muestran la eficacia del test SOHq y SOHi.

Estudios	n	Tasa de positivos (%)	Cáncer colorrectal			Adenoma avanzado			Neoplasia significativa <sup>a</sup>		
			Tasa de detección (%)	S (%)	E (%)	Tasa de detección (%)	S (%)	E (%)	Tasa de detección (%)	S (%)	E (%)
Castiglione et al <sup>43</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	8,104	6,0	1,8	—	94,1	—	—	—	—	—	—
HemeSelect <sup>®</sup>		3,1	2,1	—	97	—	—	—	—	—	—
Zappa et al <sup>47</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	25,104	4,5	2,7	50	—	—	—	—	—	—	—
HemeSelect <sup>®</sup>	16,670	4,7	4,5	82	—	—	—	—	—	—	—
Guittet et al <sup>45</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	10,673	2,4	1,3	—	—	3,6	—	—	4,9	—	—
Magstream 1000/ HemSP <sup>®</sup>		6,9	1,4	—	—	6,9	—	—	8,43	—	—
Quintero et al <sup>46</sup>											
Hemo-fec <sup>®</sup>	1,756	3,5	4,5	54,2	96,9	8,54	19,8	97,4	13,0	23,8	97,7
OC-Light <sup>®</sup>		8,1	7,9	100	92,7	23,9	56,8	94,5	31,9	61,0	95,1
Van Rossun et al <sup>27</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	4,836	2,4	2,3	—	—	9,9	—	—	14,0	—	—
OC-Sensor <sup>®</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dancourt et al <sup>44</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	17,215	3,1	1,2	—	96,9	4,1	—	—	—	—	—
Instant View <sup>®</sup>		6,9	3,1	—	93,2	14,5	—	—	—	—	—
Allison et al <sup>33</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	8,065	2,5	4,3	37,1	97,7	13,26	30,8	98,1	17,60	32,4	98,1
Hemoccult-SENSA <sup>®</sup>	7,904	13,5	4,3	79,4	86,7	13,28	68,6	87,5	17,58	71,2	87,5
HemeSelect <sup>®</sup>	7,493	5,9	4,2	68,8	94,4	13,61	66,7	95,2	17,88	67,2	95,2
Allison et al <sup>25</sup>											
Hemoccult-SENSA <sup>®</sup>	5,799	10,1	2,4	64,3	90,1	21,7	41,3	90,6	23,6	43,1	90,7
FlexSure OBT <sup>®b</sup>	5,356	2,1	2,0	81,8	96,9	20,9	29,5	97,3	22,6	33,1	97,1
Smith et al <sup>26</sup>											
Hemoccult-SENSA <sup>®</sup>	2,351	4,0	3,4	—	—	4,6	—	—	—	—	—
InSure <sup>®</sup>		5,6	5,9	—	—	8,5	—	—	—	—	—

E: especificidad; S: sensibilidad.  
Punto de corte para hemoglobina fecal: Hemoccult II<sup>®</sup> = 600 µg/g de heces; Hemoccult-SENSA<sup>®</sup> = 300 µg/g de heces; FlexSure OBT<sup>®</sup> = 300 µg/g de heces; Immudia-RPHA<sup>®</sup> = 100 µg/g de heces; InSure<sup>®</sup> = 50 µg/g de heces; OC-Light<sup>®</sup> = 50 µg/g de heces; OC-Sensor<sup>®</sup> = 100 µg/g de heces.  
<sup>a</sup>Neoplasia significativa = cáncer + adenoma avanzado.  
<sup>b</sup>Actualmente, Hemoccult-ICT<sup>®</sup>.

Tabla 7: Estudios que comparan la eficacia del test SOHq y SOHi<sup>80</sup>.

#### 4.1.4. Pruebas de ADN (ácido desoxirribonucleico) fecal para CCR.

Se ha estudiado la posibilidad de identificación de ADN anormal en muestras de heces como método posible para una detección temprana de CCR si bien, actualmente están por determinarse los marcadores moleculares óptimos, y no se conoce aún la factibilidad de dichas pruebas aplicadas a la población general.

Un estudio comparó un panel con 21 mutaciones con SOHg en 2507 sujetos. La sensibilidad del panel de ADN para cáncer colorrectal fue 52%, en comparación con 13% con la prueba de frotis de guayaco, y la especificidad fue similar (94.4% vs. 95.2%). Pero hay que considerar que los resultados para la prueba de guayaco fueron extremadamente bajos<sup>112,113</sup>.

Se han realizado varios estudios pequeños adicionales, dando una sensibilidad agregada de 65% y una especificidad de 95%. Y una nueva versión con menos mutaciones ha llevado a la sensibilidad a más de 80%<sup>112,113</sup>.

## **4.2. Técnicas endoscópicas.**

### **4.2.1. Sigmoidoscopia.**

En la proctosigmoidoscopia rígida se utiliza un tubo de 2 cm de diámetro y 20-25 cm de longitud para explorar el canal anal, el recto, el sigma y en ocasiones, parte del colon descendente, siempre que el ángulo agudo de la unión rectosigmoidea no impida la progresión. Con ella se podrían detectar aproximadamente el 20-25% de los tumores colorrectales<sup>114</sup>.

Se puede realizar de forma rutinaria sin que genere un gran trastorno para el paciente ya que, puede ser realizada en menos de 15 min sin precisar sedación ni preparación intestinal intensiva. Aunque no está exenta de riesgos sus tasas de complicaciones son bajas<sup>114</sup>.

Su principal limitación es la imposibilidad de visualización del colon derecho. En algunas series se ha objetivado mayor prevalencia de lesiones localizadas en el colon izquierdo en personas menores de 70 años, y mayor predominio de lesiones en el colon derecho entre la población de más de 70

años y especialmente entre los varones mayores de 80 años<sup>115</sup>. Pero esto no puede ser generalizado ya que no se ha demostrado en todos los trabajos.

Se ha visto que la existencia de pólipos adenomatosos y carcinoma en el colon izquierdo se relaciona con un aumento significativo del riesgo de neoplasias del colon derecho<sup>116</sup>. En un metanálisis<sup>116</sup>, se objetivó que los adenomas distales se asociaron a adenomas sincrónicos proximales (OR: 2,68; IC del 95%: 1,93- 3,73).

Otros trabajos han registrado que la incidencia de lesiones avanzadas en el colon derecho en personas con adenomas distales únicos, con displasia de bajo grado y menores de 9 mm es similar a la de la población sin lesiones detectables en la sigmoidoscopia<sup>117</sup>, según lo cual, no estaría justificado realizar colonoscopia en pacientes con lesiones distales menores de 9 mm con displasia de bajo grado o inferior.

Estudios<sup>118-120</sup> desde los años 90, han objetivado de forma evidente la disminución de la mortalidad por CCR en un 50%-70% con el uso de la sigmoidoscopia, prolongándose este efecto protector durante 10 o más años debido a la historia natural del CCR<sup>121</sup>. En el estudio de seguimiento de una cohorte de 72.483 participantes durante el desarrollo de un programa de cribado mediante sigmoidoscopia, se evidenció una tasa de incidencia ajustada por edad de CCR de 13 por 100.000 habitantes cuatro años después de la exploración (IC del 95%: 1,1-19,3), muy por debajo del 70,6 por 100.000 habitantes observado en la población general de referencia<sup>122</sup>.

En el año 2009 se publicaron los resultados de un ECA noruego NORCCAP<sup>123</sup> después de 7 años de seguimiento en una población de 55.736 personas. El ensayo objetivó un descenso en la mortalidad por CCR del 27%



en todas las localizaciones, y del 37% en el CCR localizado en el colon izquierdo, pero sin alcanzar significación estadística. Entre los participantes que se realizaron la sigmoidoscopia, se evidenció una disminución del 59% de la mortalidad por CCR en todas las localizaciones, más marcada en el colon izquierdo, dónde alcanzó el 76%.

Un estudio multicéntrico británico (UK Flexible sigmoidoscopy Trial)<sup>124</sup> publicado en el 2010, llevado a cabo en una población de más de 170.000 personas, tras 11 años de seguimiento ha establecido que el número de personas que es necesario cribar para prevenir un diagnóstico de CCR es de 191 (IC del 95%: 145-277). La mortalidad por CCR se redujo en un 31% en el grupo de intervención, alcanzando el 43% en el grupo en el que se realizó sigmoidoscopia.

Las diferencias entre ambos estudios pueden ser debidas a los distintos períodos de seguimiento y características metodológicas de cada uno.

#### **4.2.2. Colonoscopia.**

Esta prueba diagnóstico-terapéutica permite observar la mucosa de la totalidad de colon y recto, y por lo general del íleon terminal. La colonoscopia es el método más preciso para detectar pólipos menores de 1 cm de diámetro<sup>114,125</sup>. También permite la realización de biopsias, polipectomías, el control de hemorragias y la colocación de endoprótesis.

Una colonoscopia apropiada incluye:

- Buena adaptabilidad del paciente.
- Preparación adecuada del intestino.
- Sedación del enfermo en la mayoría de los casos.

La colonoscopia es un procedimiento seguro, aunque presenta algunas complicaciones mayores, que incluyen hemorragia, problemas anestésicos y perforación, que ocurren en menos del 0,2% de los casos<sup>114</sup>. Las complicaciones de la colonoscopia son más frecuentes cuando éstas son terapéuticas (polipectomía, dilatación, control de hemorragia) que después de una colonoscopia diagnóstica. La principal y más común es la hemorragia tras polipectomía, que ocurre en un 3% de los casos<sup>114</sup>. La perforación es una complicación mayor después de la colonoscopia diagnóstica, 1 de cada 1.000 colonoscopias diagnósticas y 1 de cada 400 colonoscopias terapéuticas<sup>126</sup>.

La colonoscopia tiene una mortalidad de 1-3 pacientes por cada 10.000 procedimientos<sup>126</sup>.

Es la técnica de elección para el diagnóstico del CCR, obteniéndose hasta un 90% de estudios completos, con una sensibilidad del 90-95% para detectar tumores<sup>126</sup>.

#### **4.2.3. Sigmoidoscopia vs. colonoscopia en el cribado del CCR.**

Estudios de cribado mediante colonoscopia han objetivado que hasta un 46% de los pacientes con neoplasias avanzadas proximales a la unión entre el sigma y el colon descendente no presentan neoplasias distales detectables mediante sigmoidoscopia<sup>127</sup>. Otros estudios evidencian un escaso impacto de la colonoscopia en la prevención del cáncer proximal<sup>128-131</sup>, lo que podría ser debido a la distinta historia natural de las lesiones proximales, relacionadas con vías genéticas diferenciadas y la mayor dificultad para visualizar las lesiones planas, más prevalentes en esta localización.

Una característica fundamental de las pruebas de cribado es la disponibilidad de la población hacia las mismas. Los estudios han demostrado resultados divergentes y dependientes, en gran medida, del tipo de sedación utilizada durante la colonoscopia. Tras la realización de colonoscopias con sedación o sigmoidoscopias sin sedación en un programa de cribado, se constató que la tolerancia al procedimiento fue mejor en el grupo de colonoscopia, aún cuando la práctica totalidad de los pacientes volverían a repetirlo en las mismas condiciones<sup>132</sup>.

En resumen, existen diversas evidencias que avalan la utilidad de la sigmoidoscopia en la prevención y la disminución de la mortalidad por CCR, por lo que debe ser considerada como una herramienta válida para su cribado.

También hay que tener en cuenta que mediante estas técnicas endoscópicas se pueden tomar biopsias y realizar polipectomías, lo que nos permitiría obtener muestras para su análisis anatomopatológico, adelantándonos un paso más hacia el diagnóstico.

### 4.3. Sistemas de estadificación del CCR.

#### 4.3.1. Clasificación TNM, 7ª edición (2010)<sup>12</sup>.

##### Tumor primario (T)

Tx	El tumor primario no puede ser valorado.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	Tumor invade la submucosa.
T2	Tumor invade la muscular propia.
T3	Tumor invade a través de la muscular propia el tejido pericólorrectal.
T4a	Tumor penetra en el peritoneo visceral.
T4b	Tumor directamente invade o se adhiere a otros órganos o estructuras.

##### Nódulos linfáticos regionales (N)

Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1 – 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2 – 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósitos de tumor en la subserosa, mesenterio, o tejido pericólico o perirrectal no peritonizado sin metástasis linfática regional.
N2	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4 – 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales.

##### Metástasis a distancia (M)

M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio ( hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional, testículo ).
M1b	Metástasis en más de un órgano o localización o en el peritoneo.

Figura 5: Estadíaje TNM de CCR, 7ª edición (2010)<sup>12</sup>.

#### 4.3.2. Clasificación de Dukes modificada por Astler y Coller (1978)<sup>37</sup>.

- A: Tumor delimitado a la mucosa.
- B1: Tumor que invade la musculatura sin llegar a la serosa.
- B2: Tumor que afecta a la serosa o tejido perirrectal.
- B3: Tumor que infiltra órganos vecinos.
- C1: B1 con afectación ganglionar.
- C2: B2 con afectación ganglionar.
- C3: B3 con afectación ganglionar.
- D: Metástasis a distancia.

### 4.3.3. Agrupación por estadios<sup>12</sup>:

ESTADIO	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

Tabla 2: Agrupación por estadio de las clasificaciones del CCR<sup>12</sup>.

## 5. Tratamiento.

### 5.1. Resección Quirúrgica.

La cirugía es el único tratamiento curativo para el carcinoma localizado. El tratamiento quirúrgico para dicho carcinoma es la exéresis del tumor, con su pedículo vasculonervioso principal, y los ganglios linfáticos de drenaje del segmento de colon afectado. Este objetivo se puede conseguir mediante abordaje abierto o laparoscópico, siendo la situación clínica del paciente la que a menudo determina el modo de abordaje<sup>133</sup>.

#### ▪ **Abordaje laparotómico vs. laparoscópico.**

Distintos metanálisis de estudios randomizados demuestran una más rápida recuperación, sin empeorar la recurrencia o supervivencia, con la cirugía

laparoscópica si se compara con la cirugía abierta para el tratamiento del CCR<sup>134-143</sup>.

La tasa de conversiones en estudios randomizados se encuentra en un rango comprendido entre el 11 y el 21%. Ésta disminuye cuando se incrementa la experiencia del cirujano<sup>137,138,140,144,145</sup>.

Existen múltiples estudios dónde se compara el abordaje laparoscópico vs. abierto:

a) En el estudio de United States Intergroup Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST), 872 pacientes con CCR fueron randomizados asignándoles colectomía abierta o laparoscópica por cirujanos acreditados<sup>138,139</sup>.

El tiempo quirúrgico fue significativamente mayor en el grupo laparoscópico (150 min vs. 95 min), y el 21% de los casos de laparoscopia requirió conversión a cirugía abierta<sup>138</sup>. Por otro lado, el grupo de laparoscopia tuvo una modesta pero significativa estancia hospitalaria más corta ( 5 días vs. 6 días) y menor uso de analgesia parenteral (3 días vs. 4 días). No hubo diferencias significativas en complicaciones intra ni postoperatorias, tasas de mortalidad perioperatoria, de reingreso o reintervención<sup>138</sup>. En una media de seguimiento de 7 años, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (69% vs. 68% en colectomía laparoscópica y abierta, respectivamente) o supervivencia global (76% vs. 75%).

b) Existen metanálisis de estudios randomizados con largo seguimiento tras resecciones de colon abiertas vs. laparoscópicas<sup>134,135</sup>. Uno de ellos analiza los resultados de 7 estudios randomizados publicados, mientras que el otro

se basa en 4 estudios que valoran principalmente la supervivencia, donde incluyen 150 pacientes como mínimo cada uno<sup>137-140,144</sup>. Ambos concluyen que la colectomía laparoscópica consigue resultados oncológicos comparables a la cirugía abierta respecto a la supervivencia, recurrencia y número de ganglios linfáticos obtenidos. En los 7 estudios analizados sólo 3 de los 826 pacientes randomizados en el brazo de cirugía laparoscópica desarrollaron recurrencia en el punto de incisión, comparado con 1 de los 801 pacientes del brazo de cirugía abierta<sup>135</sup>.

- c) En un estudio que incluyó a 12.849 pacientes que presentaban un estadio III de CCR, la quimioterapia adyuvante se administró de forma más habitual en pacientes que habían recibido un abordaje laparoscópico comparado con cirugía abierta (72% vs. 67%). La quimioterapia adyuvante se suele recibir sólo tras la recuperación postoperatoria, y es más efectiva cuando se aplica dentro de los 2 meses posteriores a la intervención. La cirugía laparoscópica suele ir asociada con menores complicaciones y en consecuencia una más rápida recuperación postquirúrgica<sup>146</sup>.

## **5.2. Linfadenectomía regional.**

La linfadenectomía regional nos ofrece información pronóstica y guías para manejo postoperatorio, así como necesidad de quimioterapia adyuvante. En la figura 9 podemos ver la distribución habitual de los ganglios en el intestino grueso. La exéresis completa del mesocolon y pedículo vascular principal se suele realizar de forma rutinaria. La ligadura de los vasos mesentéricos en su origen se considera excisión completa del mesocolon<sup>147</sup>.

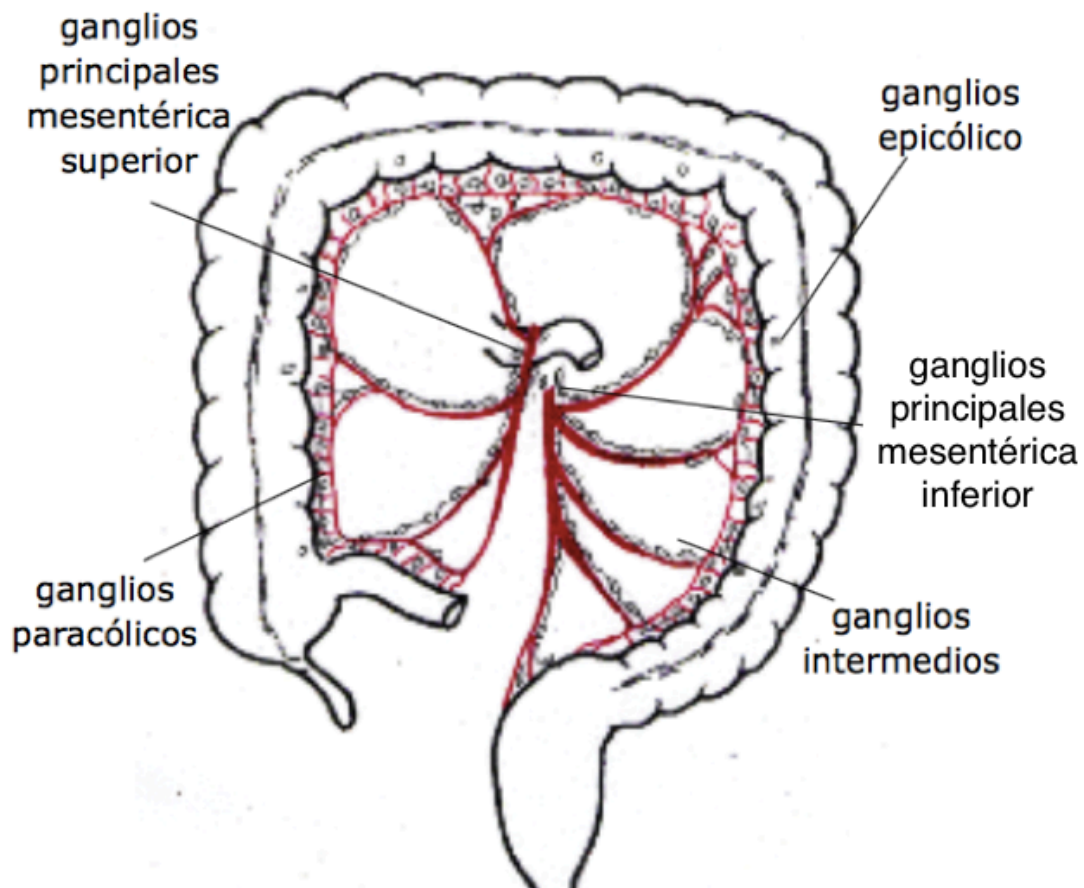


Figura 9: Drenaje linfático del intestino grueso.

Hay una correlación directa entre el número de ganglios linfáticos analizados por paciente tras la resección quirúrgica y la supervivencia<sup>148</sup>. Sobre ello, las guías de consenso recomiendan al menos 12 ganglios linfáticos para obtener un estadiaje adecuado<sup>147,149-151</sup>. La ASCO promueve el uso de quimioterapia adyuvante en los pacientes con ganglios negativos si se obtuvieron menos de 12 ganglios en la pieza quirúrgica<sup>152</sup>.

Variables clínicas, patológicas y moleculares contribuyen en el número total de ganglios aislados, independientemente de la técnica de resección quirúrgica y de la labor del patólogo. En una revisión de dos bases de datos prospectivas que incluían 918 pacientes con una resección por CCR, hubo un incremento de 1,09 (IC del 95%: 1,05-1,13) en el número total de ganglios



linfáticos recuperados por cada 10 cm de incremento en la longitud de la pieza quirúrgica<sup>153</sup>. También, por cada 5 cm de incremento del tamaño del tumor, hubo un incremento de 1,29 (IC del 95%: 1,14–1,46) en el número total de ganglios linfáticos recuperados.

### **5.3. Extensión de la colectomía.**

La resección segmentaria de colon sería suficiente para eliminar el tumor primario, sin embargo se requiere una resección más amplia para realizar una linfadenectomía regional adecuada, la cual requiere la ligadura del pedículo mayor en su origen para conseguir el mayor número de ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica<sup>154</sup>.

#### **a) Carcinoma sobre un pólipo.**

La mayoría de los CCR aparecen a partir de un pólipo (adenoma). El potencial de malignidad depende de su tamaño, histología, y grado de displasia. La transformación de mucosa normal a adenoma, displasia, carcinoma *in situ* o displasia severa, y luego carcinoma invasivo se produce en unos años. Un carcinoma invasivo, que se define como la penetración en la *muscularis mucosa* de las células tumorales, tiene el potencial de metastatizar a los ganglios linfáticos y otros sitios distantes.

El manejo de los pólipos malignos con carcinoma invasivo debe ser individualizado. Ciertas características son consideradas desfavorables, como:

- Pobre diferenciación histológica.
- Invasión linfovascular.
- Carcinoma en el margen de resección.

- Invasión de la muscular propia.
- Pólipo sesil con penetración submucosa.

Y se asocian con un aumento de incidencia de carcinoma residual y/o extensión linfática. Por tanto, su existencia indica la necesidad de resección radical<sup>154</sup>.

## **b) Carcinoma localizado.**

### **1. Ciego o colon derecho.**

Se recomienda la realización de una hemicolectomía derecha para los carcinomas localizados en el ciego, colon ascendente y algunos localizados en el ángulo hepático<sup>154,155</sup>.

### **2. Colon transversal.**

La colectomía transversal no es una técnica habitual. Se suele realizar hemicolectomía derecha ampliada cuando el carcinoma está situado en la parte del colon transversal más próxima al ángulo hepático. Y hemicolectomía izquierda cuando el carcinoma está situado en la parte del colon transversal más próxima al ángulo esplénico<sup>154,155</sup>.

En el caso de carcinoma localizado en el centro del colon transversal, una colectomía transversal puede realizarse, obteniéndose adecuados márgenes proximal y distal y adecuada linfadenectomía, asegurándose de obtener una anastomosis sin tensión y bien vascularizada, en el caso de duda se deberá extender a una hemicolectomía derecha o izquierda ampliada<sup>154,155</sup>.

### 3. Colon izquierdo.

Una hemicolectomía izquierda estaría indicada en carcinomas localizados en colon transverso distal, colon descendente y pacientes seleccionados con tumoración en colon sigmoide proximal<sup>154,155</sup>.

### 4. Colon sigmoide.

La sigmoidectomía sería la cirugía apropiada en estos casos<sup>154,155</sup>.

En la figura 10 se muestra la vascularización arterial habitual del colon, a tener en cuenta para la planificación de la intervención quirúrgica.

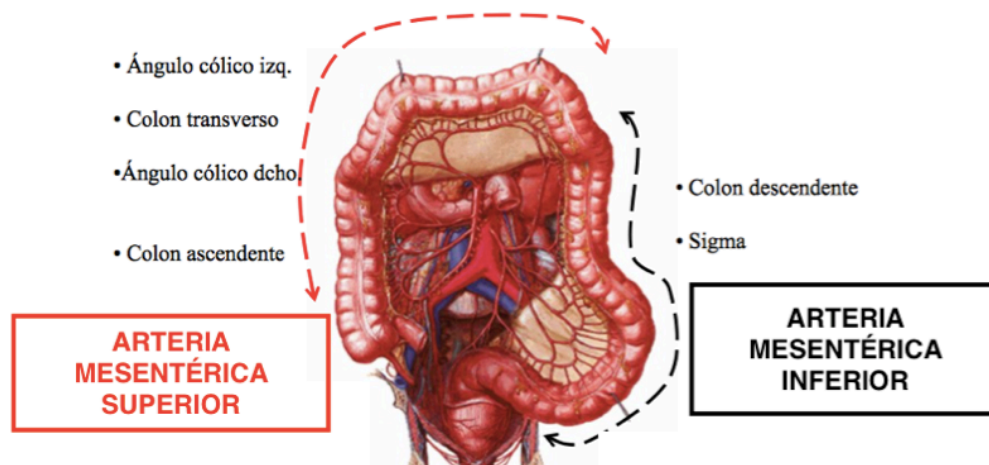


Figura 10: Vascularización arterial del intestino grueso.

### c) CCR sincrónico.

En los casos de carcinoma sincrónico en el lado derecho e izquierdo del colon estaría indicada la colectomía subtotal o total. Para los pacientes con HNPCC que sufran un CCR, la colectomía total con posibilidad de histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral es el procedimiento de elección.

La colectomía total también sería de elección en pacientes seleccionados con PAF y poliposis asociada a MUTYH<sup>154,155</sup>.

#### **d) Carcinoma localmente avanzado.**

Aproximadamente el 10% de los pacientes con CCR tienen invasión por contigüidad o afectación inflamatoria de los órganos vecinos. La resección en bloque de las estructuras adyacentes afectadas está indicada si hay afectación o infiltración por el tumor de esos órganos o estructuras. Las guías de la NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), NCI (National Cancer Institute) y la ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons), señalan la resección multivisceral, hasta márgenes tumorales negativos, de las estructuras adyacentes cuando el crecimiento del tumor supera la pared intestinal hacia órganos o estructuras vecinas<sup>147,150,151</sup>.

La resección multivisceral se asocia a un mayor control local y supervivencia global<sup>156-161</sup>. En algunas series, el seguimiento a largo plazo es comparable con pacientes a los que se les realizó la resección estándar y no tenían afectación de órganos colindantes, sin embargo la morbilidad perioperatoria en los casos de resección multivisceral es más elevada<sup>157,159</sup>. El plano adherencial entre el tumor y los órganos adyacentes no debe ser roto porque el 40% de esas adherencias son malignas y la transección transtumoral puede afectar al pronóstico<sup>162</sup>.

A pesar de los beneficios de la resección multivisceral en bloque para los carcinomas localmente avanzados, esta técnica es poco utilizada. En un estudio obtenido desde la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) sólo a un tercio de los pacientes con CCR

localmente avanzado tratados entre los años 1988 y 2002 se les realizó una resección multivisceral en bloque<sup>161</sup>. Estos datos nos alertan de la necesidad de mayor formación y entrenamiento de cirujanos y también de una mejor estadificación y planificación quirúrgica debido a que, estos pacientes a veces necesitan un abordaje multidisciplinar.

## **6. Métodos de cribado.**

El cribado es una actividad de la práctica médica, definida por la OMS como “la identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida”.

Para algunos autores, reconocer alguna característica de interés en un conjunto en el que se presentan muchas otras características es lo que en español se denomina cribado, tamizado o escrutinio; de hecho, el término criba (del latín, *cribrum*) significa seleccionar rigurosamente. El término anglosajón para describir lo anterior es screening<sup>163, 164</sup>.

El diseñar y aplicar una prueba de cribado no es algo espontáneo, viene derivado del estudio de las distintas enfermedades y sus características epidemiológicas e historia natural. En términos generales se siguen utilizando, con leves modificaciones, los requisitos propuestos por Wilson y Jurger en 1968, que se enumeran en la figura 11<sup>163,165</sup>:

**CRITERIOS DE WILSON Y JUNGNER, 1968.**  
(Requisitos exigibles a los programas de cribado)

1. La enfermedad debe ser un problema importante de salud.
2. Debería existir un tratamiento aceptado para los pacientes con dicha enfermedad.
3. Deben estar disponibles los recursos necesarios tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.
4. Debe haber un estado latente reconocible o estadio con sintomatología temprana detectable.
5. Debería existir un test o examen adecuado, válido y reproducible.
6. El test debería ser fácilmente aceptado por la población.
7. La historia natural de la enfermedad, desde su estado latente hasta su fase de estado, debe ser conocida adecuadamente.
8. Debe existir un consenso acerca de quienes tratar como pacientes.
9. El coste de la detección, incluyendo el diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados, debería estar equilibrado económicamente con el gasto sanitario global del sistema de salud.
10. El programa de cribado debería ser un proceso continuo y no un proyecto que se realice una sola vez.

Figura 11: Criterios de Wilson y Jungner para los programas de Cribado<sup>163</sup>.

En un programa de cribado se llevan a cabo uno o varios test en una población asintomática, pero con alguna característica que los hace más susceptibles a la enfermedad, enfermedad que mejora su pronóstico por la detección temprana y el tratamiento precoz.

Para determinar si una prueba de cribado es válida se debe evaluar su Sensibilidad y Especificidad, así como el Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN)<sup>163,166</sup>, para confirmar que ésta tenga la habilidad de identificar correctamente a pacientes que tienen una enfermedad y a aquellos que no tienen la enfermedad, con los menores fallos posibles.

Cuando una prueba de cribado tiene un alto nivel de S, tiene una alta probabilidad de identificar correctamente a los individuos que presentan la patología o condición buscada, y por consiguiente tendrá un bajo porcentaje de falsos negativos (FN). En el otro lado tenemos la E, que sería la capacidad de la prueba de reconocer a los participantes sin patología, presentando por tanto un bajo porcentaje de falsos positivos (FP)<sup>163,166</sup>. En la figura 12 se expone de forma esquemática su cálculo.



Figura 12: Cómo calcular la Sensibilidad y Especificidad.

Validez, se dice que una prueba de cribado es válida, si ésta identifica correctamente el problema de interés.

Fiabilidad, una prueba presenta esta característica si es capaz de reproducir resultados similares bajo distintas condiciones<sup>163,166</sup>.

Las recomendaciones para cualquier programa de cribado poblacional se hacen teniendo en cuenta el contexto personal, social y ético de dicha población. Los posibles participantes deben percibir una evidencia clara en cuanto a la reducción de la mortalidad. A su vez, las pruebas o test deben tener en cuenta la diversidad cultural y étnica de la población.

Cualquier programa de cribado debe asegurar que la eficacia y el beneficio en la población objeto del mismo sea superior a los daños que pudiera ocasionar. En los programas de cribado, las personas que acuden a un servicio sanitario están sanas, sólo se beneficia una pequeña proporción de ellas y sufren un daño todas las que reciben el diagnóstico de enfermedad siendo falsos positivos y habiéndose encontrado bien hasta entonces.

La relación entre beneficio y daño tiene una especial importancia en las decisiones sobre los programas de cribado. El compromiso con las personas libres de síntomas, a las que les pedimos que se sometan a un cribado, es mayor que con el enfermo que nos pide ayuda. El compromiso es hacer las recomendaciones basándose en la evidencia firme, de que, el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionará mayores beneficios que daños. La relación entre beneficio y daño varía según la periodicidad de la prueba y la calidad del programa<sup>37</sup>.

La Unión Europea recomienda a todos los estados miembros (*Council European Union 2003*) realizar programas de cribado poblacional para el CCR mediante test de SOH a hombres y mujeres de 50 a 74 años<sup>167,168</sup>.

En el 2006, en España, el Sistema Nacional de Salud asumió el cribado del CCR mediante la realización del test de SOH. Posteriormente, la comisión interterritorial del Ministerio de Sanidad lo añadió a la cartera de servicios comunes. Desde entonces, de forma progresiva, aunque más lentamente de lo deseable, se han ido implantando programas por toda la geografía española, teniendo una cobertura del 20% en 2013 (figura 4).



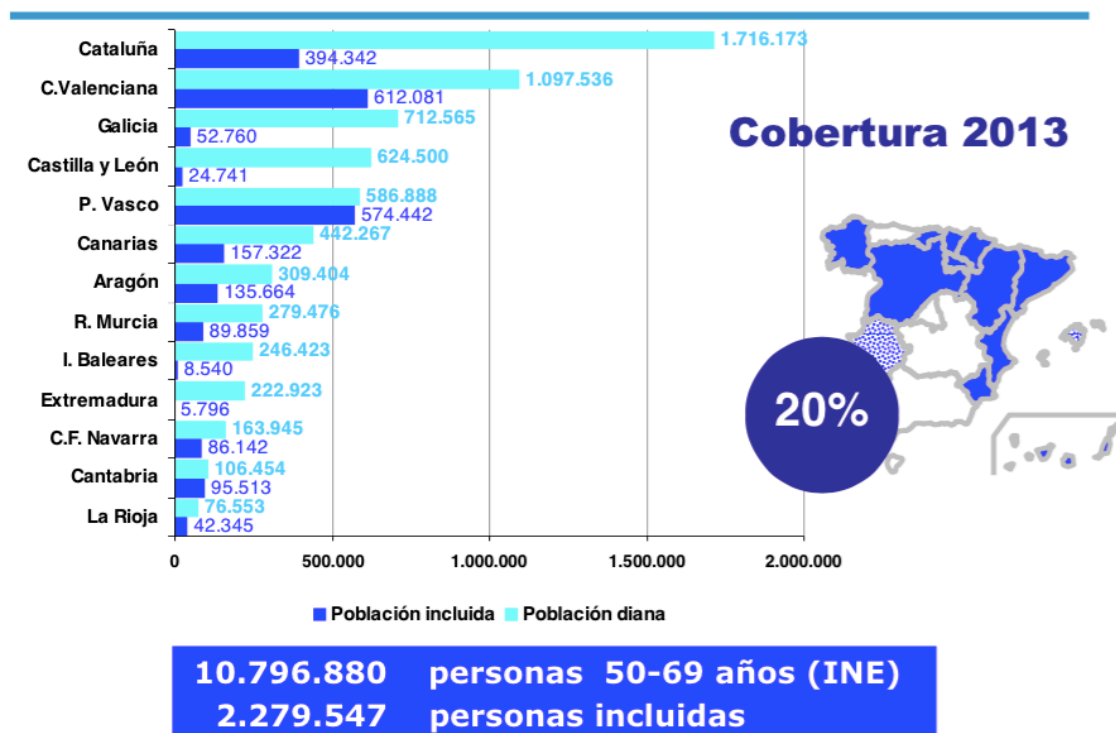


Figura 4: Cobertura del cribado del CCR en España en el año 2013<sup>11</sup>.

País Vasco (98%).	Murcia (32%).
Cantabria (90%).	Cataluña (23%).
Valencia (56%).	Galicia (7%).
La Rioja (55%).	Castilla y León (4%).
Navarra (52%).	Baleares (3%).
Aragón (44%).	Extremadura (3%).
Canarias (35%).	

Siendo el Programa Piloto de Cribado de CCR de Castilla y León, desarrollado en el año 2010-2011, el objeto de nuestro análisis en este trabajo de investigación.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

Los avances científicos y la práctica diaria basada en la evidencia permiten que actualmente podamos practicar una Medicina Predictiva, que se puede definir como la identificación de individuos sanos, que tienen predisposición a padecer determinada enfermedad así como la detección de individuos con una especial resistencia genética o protección para determinadas enfermedades. Por lo tanto, en la actualidad, el objetivo de la medicina tiene un componente predictivo en crecimiento exponencial, dedicado a determinar la susceptibilidad o resistencia a padecer enfermedades en el individuo sano.

Si bien las guías de práctica europeas recomiendan la aplicación de programas de Cribado del CCR, nuestras hipótesis son:

1. El programa de cribado desarrollado en el área de salud de Medina del Campo es válido.
2. El programa de cribado desarrollado en el área de salud de Medina del Campo es extrapolable a toda la población española.

Siendo los objetivos de esta Tesis valorar si:

1. La aplicación de un programa de cribado de cáncer colorrectal es posible en nuestro medio.

2. Está indicada la realización de este tipo de programas para una cobertura nacional en España.
3. Estos programas de cribado resultan rentables y/o beneficiosos para la población.

### **III. MATERIAL Y MÉTODO**

### III. MATERIAL Y MÉTODO

---

La puesta en marcha de un proyecto piloto de un programa de base poblacional para la prevención secundaria del cáncer colorrectal en Castilla y León se fundamenta en:

#### ▪ III Plan de Salud de Castilla y León.

##### Objetivos Generales:

- Reducir la incidencia de cáncer colorrectal.
- Estabilizar la mortalidad por cáncer colorrectal, según las referencias nacionales.
- Incrementar la supervivencia, a los cinco años, en cáncer colorrectal.

##### Objetivos Específicos:

###### 1. Organización:

- Garantizar la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales (Atención Primaria y Atención Especializada) y de administración (Dirección General de Asistencia Sanitaria y Dirección General de Salud Pública) implicados.
- Garantizar la formación a todo el personal sanitario implicado en las actividades del programa.
- Disponer de un sistema de información que facilite la gestión del proceso y aporte los datos necesarios para llevar a cabo la evaluación del programa.

## 2. Prevención Primaria:

- Promover la prevención primaria de cáncer colorrectal por medio de la educación para la salud dirigida a la población general.

## 3. Prevención secundaria:

- Mejorar el diagnóstico precoz implantando un programa de cribado de cáncer colorrectal en un área de salud y su progresiva extensión a las demás áreas.
- Incrementar progresivamente el acceso de la población diana a las pruebas de cribado (test de SOH).
- Garantizar la calidad en la realización, lectura y procesado de la prueba de cribado.
- Mejorar la detección precoz en poblaciones de riesgo intermedio, garantizando el seguimiento, al menos del 80% de esta población, mediante el correspondiente protocolo.
- Mejorar la detección precoz en poblaciones de alto riesgo incrementando en un 30% los casos que acceden al programa de consejo genético en cáncer colorrectal en Castilla y León.

## 4. Diagnóstico:

- Garantizar el acceso a las pruebas de diagnóstico (colonoscopia y las que se consideren oportunas) a todas las personas con resultado positivo en el test de SOH.

## 5. Tratamiento:

- Garantizar el acceso al tratamiento a todas las personas con resultado positivo en las pruebas de diagnóstico.

### Medidas y estrategias:

- Diseño de un programa de cribado de cáncer colorrectal (Programa de CCR).
  - Puesta en marcha del proyecto piloto de Cribado de Cáncer Colorrectal y diseño de extensión al resto de la Comunidad.
- 
- El diario oficial de **La Unión Europea** de 16 de Diciembre de 2003 recoge las “Recomendaciones del Consejo sobre cribado de cáncer”, establece el cribado organizado poblacional de cáncer de colon mediante el TSOH en mujeres y hombres de 50 a 74 años y, deja el resto de pruebas a la espera de los resultados de los ensayos clínicos que están en marcha. Se insiste en la necesidad de implantar programas de este tipo en los estados miembros, siempre que se aseguren las condiciones de correcto funcionamiento.
  - La **Estrategia Nacional contra el Cáncer** incluye la prevención del CCR.



## **1. DISEÑO DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO DE CCR DE CASTILLA Y LEÓN.**

- Población diana.

El programa va dirigido a hombres y mujeres de la base de datos de Tarjeta Sanitaria/Padrón con domicilio en el área geográfica de referencia y con edades comprendidas entre 50 y 69 años, que no presenten un motivo de exclusión (Anexo 1), con riesgo medio de cáncer colorrectal.

- Prueba de cribado.

- Test de sangre oculta en heces OC-Sensor® (inmunológico cuantitativo).
- Punto de corte: 100 µg de Hb / g de heces.
- Periodicidad bienal.

- Prueba de confirmación diagnóstica.

- Colonoscopia óptica.

- Consideraciones éticas.

- Garantizar la continuidad de la atención (asegurar diagnóstico y tratamiento).

- Área geográfica.

- Debe identificar problemas de funcionamiento y cargas de trabajo capaz de asumir: cribado, diagnóstico y tratamiento.

- Población diana: área de influencia del hospital de Medina del Campo que incluye las Zonas Básicas de Salud de Medina del Campo-urbano, Medina del Campo-rural, Alaejos, Íscar, Olmedo y Serrada.
  - Población de 50 a 69 años: 13.245 personas (padrón 2008).
- Duración del estudio piloto.
    - Un año y medio.
  - Organización-proceso.
 

La organización de las actividades del programa conlleva la implicación de múltiples profesionales del sistema sanitario de Castilla y León. La intervención se lleva a cabo desde diferentes niveles (regional, Área de Salud, provincial, Zona Básica de Salud) con funciones definidas para cada uno de ellos, siendo imprescindible una perfecta planificación y coordinación de las acciones de todos ellos para la consecución de los objetivos marcados.

Determinar las necesidades para la puesta en marcha del proyecto piloto, estimación reflejada en la tabla 8.

    - Recursos propios, adquisición y/o contratación de recursos ajenos.
    - Recursos específicos habilitados por el programa.
    - Recursos materiales – Recursos humanos.
    - Sistema de información.

	Valor esperado	Nº personas o procedimientos
Población (50-69) (Padrón)	13.245	13.245
Tasa de participación	40%	5.305
Positivos a sangre oculta	9,27%	492
Colonoscopias	97,35% de las indicadas	479
Cánceres detectados	VPP 5,2%*	26
AAR detectados	VPP 46,5%*	229
ABR detectados	VPP 21,5%*	106

\*Se tiene en cuenta los resultados del estudio piloto de Murcia.

Tabla 8: Estimaciones de cribado a partir del Estudio Piloto desarrollado en la Comunidad Autónoma de Murcia.

## 2. ORGANIZACIÓN-PROCESO DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO DE CCR DE CASTILLA Y LEÓN.

### ***a) 1ª Fase : sensibilización, captación y cribado.***

#### 1. Población diana.

Hombres y mujeres de la base de datos de Tarjeta Sanitaria/Padrón con domicilio en el área geográfica de referencia y con edades entre 50 y 69 años, que no presenten un motivo de exclusión (Anexo 1).

#### 2. Sensibilización.

Las actividades de sensibilización han de dirigirse tanto a la población diana y como a los profesionales sanitarios.

Los métodos empleados han de ser:

- Población diana: información personalizada verbal o escrita (folletos/cartel) en centros de salud, hospital, oficinas de farmacia, etc (Anexos 2 y 3).
- Profesionales sanitarios: sesiones informativas dirigidas a los profesionales sanitarios para describir el contenido y funcionamiento del programa, distribuir el documento técnico del mismo y aclarar las dudas que puedan surgir.

### 3. Invitación.

La captación de la población susceptible de participar en el cribado se realizará a dos niveles:

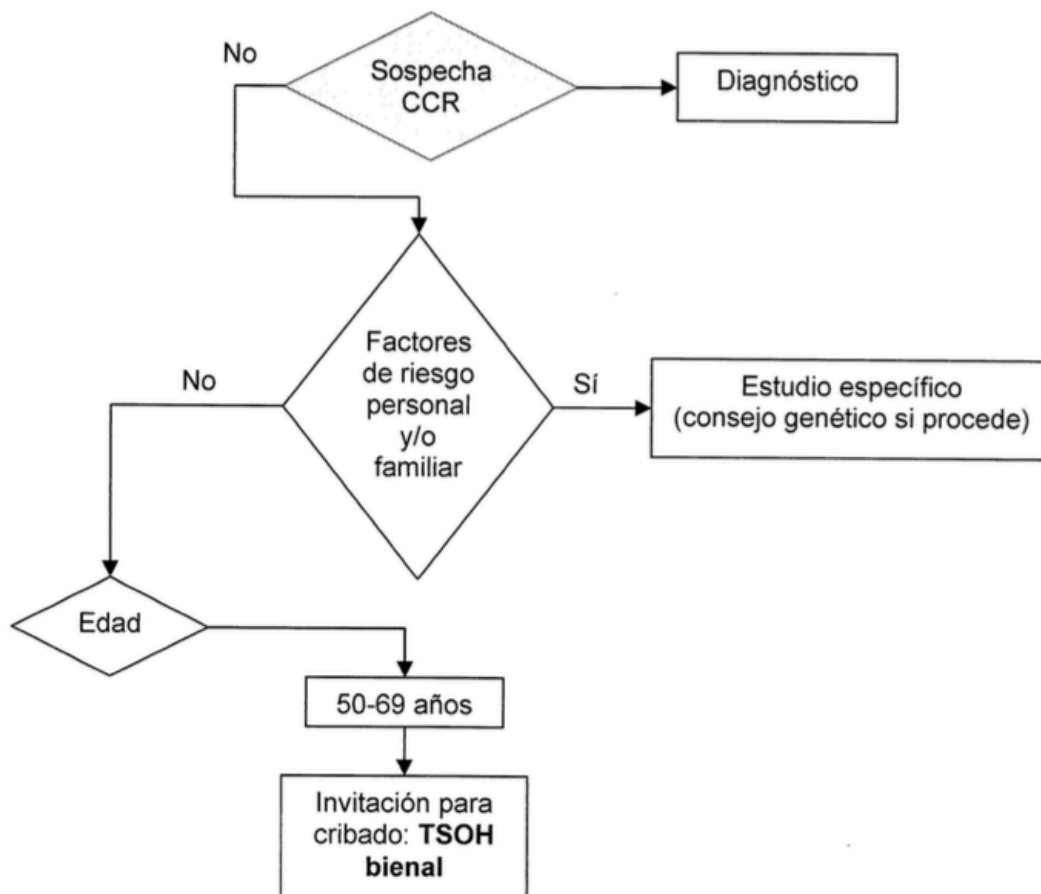
- Captación activa: mediante invitación por carta postal personalizada (Anexo 4) a la población diana del área geográfica de referencia que posea Tarjeta Sanitaria; se precisa para ello de una base de datos informatizada. Es el tipo de captación que ha de utilizarse de manera preferente.

La captación e invitación por carta será realizada desde la Gerencia de Atención Primaria del Área de Salud correspondiente por medio del programa informático.

Se excluirán de la población diana los errores en cuanto a edad, las personas que presenten algún motivo de exclusión y cuando concurren otras circunstancias que imposibiliten o desaconsejen su participación. Estas incidencias son detectadas y comunicadas por los sanitarios de atención primaria.

Es preciso registrar invitaciones e invitaciones válidas (invitaciones sin devolución postal).

- Captación activa oportunista: en los Equipos de Atención Primaria y los Servicios de Atención Especializada, los profesionales sanitarios aprovecharán la actividad asistencial ordinaria para captar a personas susceptibles de ser incluidas en el programa de cribado (algoritmo 1).



Algoritmo 1: Clasificación del riesgo de CCR.

- Se invitará a participar en el programa de cribado cuando no haya motivos para establecer una sospecha clínica de CCR (Anexo 5), no presente factores de riesgo personal y/o familiar, y la edad esté comprendida entre los 50 y los 69 años. Si la persona tiene factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR, o presenta

sintomatología sugerente, en esta situación se seguirán estudios específicos y se valorará el consejo genético, ya que se considera población de riesgo elevado en relación con el CCR.

#### 4. Entrega del equipo de cribado y volante de petición.

En el centro de salud se entregará a las personas participantes en el cribado el “equipo de cribado”, registrando la fecha de entrega en la base de datos. Además se rellenará el “volante de petición”, que será el volante habitual de peticiones, pero deberá especificar que se trata de una prueba de cribado.

- Equipo de cribado: botella para la toma de muestra, folleto explicativo, bolsa de plástico y dos etiquetas.

#### 5. Recogida de muestras y envío al laboratorio.

Se recogerán las muestras para analizar en el Centro de Salud, registrando la fecha, y se enviarán al laboratorio del Hospital de referencia, por los procedimientos habituales de traslado de muestras biológicas.

#### 6. Análisis y Resultados de la prueba de cribado (SOH).

En el laboratorio del Hospital de referencia :

- Se recogerán y prepararán las muestras para su posterior análisis.
- El análisis de las muestras se llevará a cabo mediante un auto-analizador, mide la cantidad de hemoglobina humana presente en las muestras por métodos inmunológicos.
- Emisión de resultados: el resultado obtenido se liga a cada paciente, ofreciendo al final del proceso un archivo con los datos de identidad de

cada caso, la información de la cantidad de hemoglobina detectada en cada muestra y la información cualitativa (positivo o negativo) en función del punto de corte que se haya establecido. También incluye los casos en los que no se haya podido realizar el análisis por cualquier incidencia.

La botella lleva incorporada una etiqueta de código de barras que lee el analizador automático. Es necesario relacionar la etiqueta de código de barras con los datos básicos de la persona (nombre y apellidos, fecha de nacimiento, domicilio).

- Registro de los resultados del cribado: los resultados emitidos por el laboratorio se cargan en el sistema de información.
- Se informará de los resultados al médico solicitante del Centro de Salud.

#### 7. Muestras no analizadas por incidencias.

Cuando no haya sido posible llevar a cabo el análisis de la muestra recogida, se citará al paciente en el Centro de Salud para informar de dicha situación y solicitar la repetición de la toma de muestra.

#### 8. SOH negativo.

Cuando el resultado del test de SOH sea negativo, desde el Centro de Salud se remitirá una carta (Anexo 6) con una breve explicación del significado del resultado negativo y con la recomendación de repetición a los dos años, salvo que por edad deje de pertenecer a la población diana. La carta, personalizada, se genera automáticamente desde el programa informático.

## 9. SOH positivo.

Cuando el resultado del test de SOH sea positivo, se citará al paciente en la consulta en el Centro de Salud, dónde su médico le informará del resultado.

### ***b) 2ª Fase: confirmación diagnóstica y tratamiento.***

#### 1. Preparación a la colonoscopia.

Las indicaciones para efectuar una correcta preparación para la colonoscopia se harán en la consulta de Atención Primaria (Centro de Salud).

Recomendaciones para la preparación a la colonoscopia (Anexo 7): se acepta por consenso (panel de expertos) que las preparaciones de limpieza con solución anterógrada en sus distintas pautas son más eficaces, obteniendo mejores resultados administrada en las 12 horas previas a la colonoscopia y, se indica la suspensión de la toma de hierro algún día antes de la prueba.

El consentimiento informado para la colonoscopia (Anexo 8), se obtendrá en la Consulta de Atención Primaria (Centro de Salud) y se confirmará en el Servicio de Digestivo (Hospital).

#### 2.Colonoscopia.

La colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal supone la aplicación de esta técnica endoscópica a personas sanas a las que se invita a participar en un programa de cribado poblacional de detección precoz de cáncer colorrectal y que han sido positivas al test de SOH. Su finalidad es visualizar la totalidad de la mucosa para el diagnóstico endoscópico de cualquier patología posible y para la localización y tratamiento de todas las lesiones (pólipos o



lesiones planas) que pudieran corresponder a una neoplasia, benigna o maligna.

Existen recomendaciones de calidad de la colonoscopia desarrolladas por un panel de expertos nacionales (Anexo9).

Se asume que la colonoscopia debe de ser completa, es decir visualizar válvula ileocecal o el orificio apendicular.

La colonoscopia debe contemplarse con intención terapéutica, salvo que se desaconseje por normas de buena práctica; por tanto, se deben extirpar la totalidad de las lesiones y recuperarse para su estudio anatómo-patológico siempre que sea posible.

Es conveniente tatuar el área dónde se ubica una lesión sospechosa de ser carcinoma, para su mejor localización ante una eventual cirugía de resección.

El informe de la colonoscopia debe incluir los diagnósticos endoscópicos y la especificación por áreas, de cada una de las lesiones localizadas.

La sedoanalgesia dirigida por el endoscopista, si estuviera indicada, y la sedación profunda con apoyo anestesiológico, se consideran necesarias como apoyo a la técnica endoscópica.

Cuando la colonoscopia convencional ha sido incompleta, bien porque el paciente no ha tolerado la exploración o por problemas técnicos (no se alcanza el colon derecho, estenosis que no deja pasar el colonoscopio, etc.), estaría indicado realizar una Colonografía por Tomografía Computarizada (colono-TC).

### 3. Anatomía Patológica.

El patólogo debe de recibir la muestra con un informe adjunto que indique el número de lesiones, tamaño y localización de la mismas.

Cuando el patólogo diagnostique un cáncer invasivo en una pieza de polipectomía, el informe debe incluir: grado de diferenciación celular, permeación vascular y linfática, y distancia del carcinoma a la línea de resección. En los cánceres invasivos el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica debe incluir además: permeación perineural, ganglios resecados y ganglios afectados, y evidencia de obstrucción o perforación intestinal (Anexo 10).

### 4. Intervención Quirúrgica.

La vía de entrada al Servicio de Cirugía debe ser la misma para todos a quienes se les haya diagnosticado un cáncer, con independencia de que proceda o no del cribado.

El diagnóstico anatomopatológico postoperatorio se realizará siguiendo la clasificación de la OMS del año 2002 y el pTMN para el cáncer de colon (Figura 13).

#### Categoría T (tumor primario)

- Tx: No se puede valorar el tumor primario.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- Tis: Carcinoma *in situ* intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- T1: Tumor que invade la submucosa.
- T2: Tumor que invade la capa muscular.
- T3: Tumor que invade la subserosa y los tejidos pericólicos.
- T4: Tumor que invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral.

#### Categoría N (ganglios linfáticos)

- Nx: No se pueden valorar los ganglios regionales.
- N0: Sin metástasis ganglionares regionales.
- N1: Metástasis en 1-3 ganglios regionales.
- N2: Metástasis en 4 o más ganglios regionales.

#### Categoría M (metástasis)

- Mx: No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.
- M0: No se detectan metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia.

#### Agrupación por estadios

- O: Tis N0 M0
- I: T1-2 N0 M0
- IIA: T3 N0 M0
- IIB: T4 N0 M0
- IIIA: T1-2 N1 M0
- IIIB: T3-4 N1 M0
- IIIC: Cualquier T N2 M0
- IV: Cualquier T-N M1.

Figura 13: Clasificación TNM 6ª Edición (2002) y agrupación por estadios.

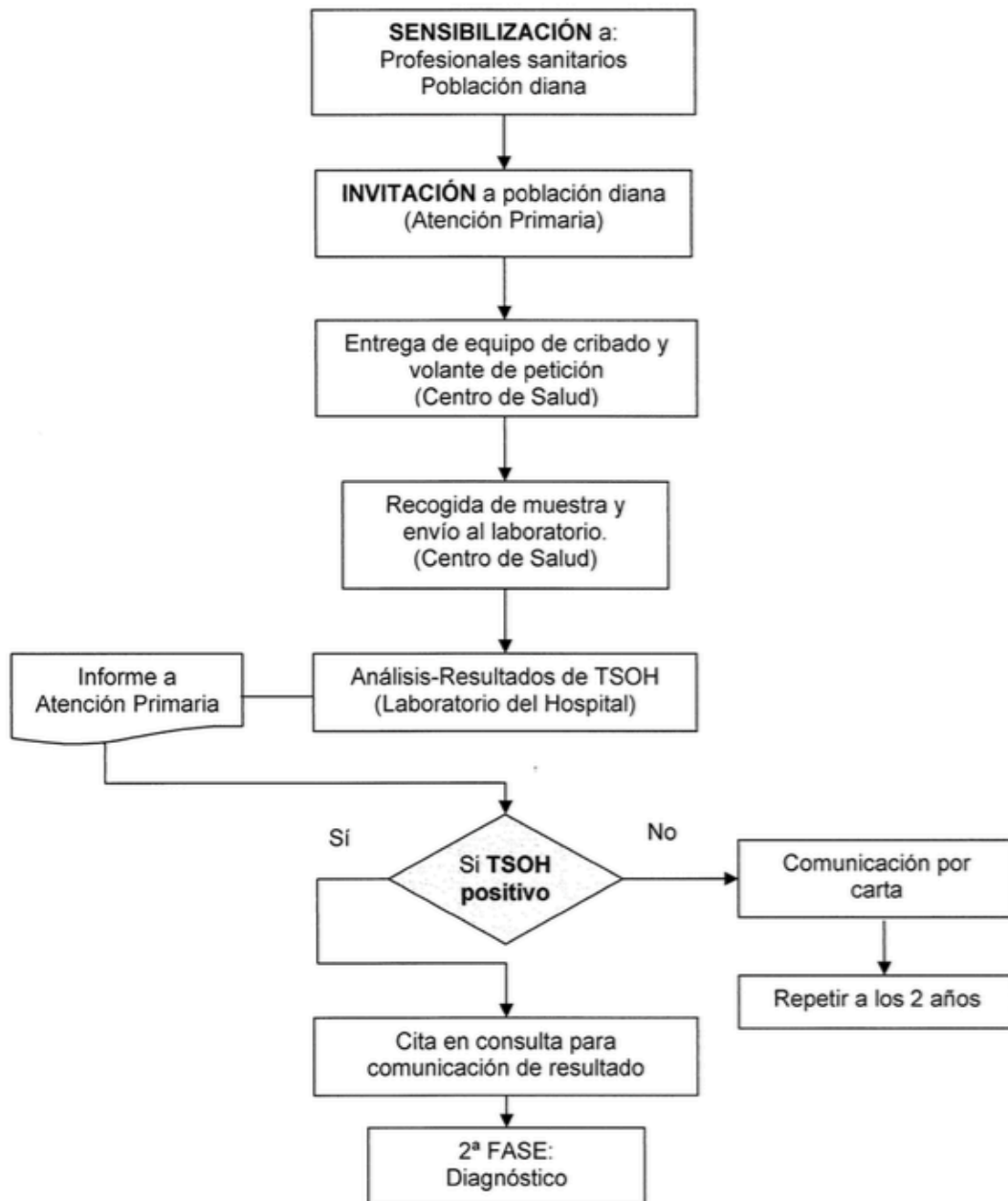
## 5. Seguimiento.

En función de los resultados de la colonoscopia y de la anatomía patológica:

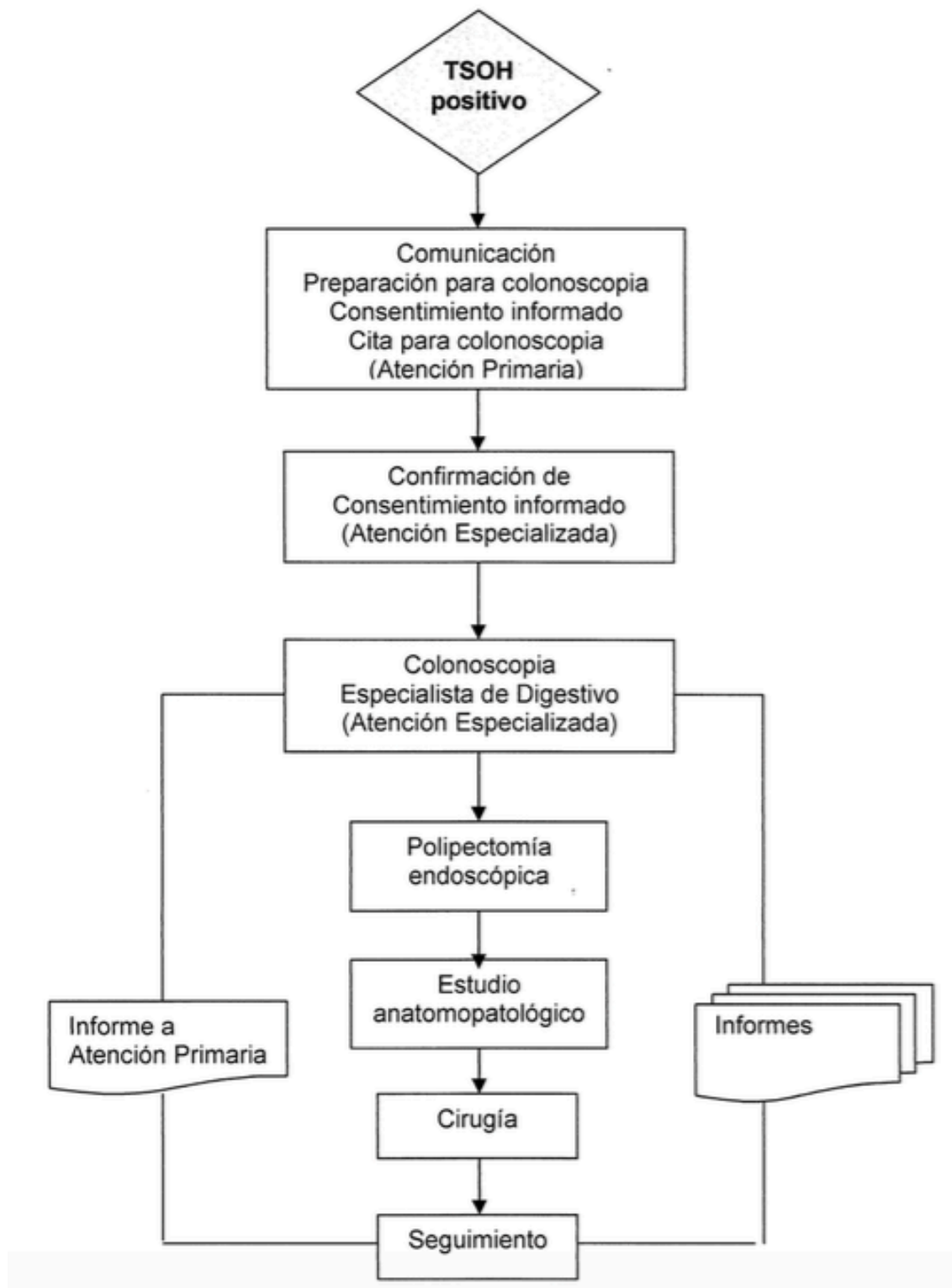
- Personas con colonoscopia negativa: se repetirá la prueba de SOH o la colonoscopia a los 5/10 años (valoración por parte del profesional).
- Personas con cáncer colorrectal: salen del programa de cribado. En cualquier caso se les debe garantizar la detección de posibles recurrencias y/o tumores metacrónicos.
- Personas con neoplasias benignas: se seguirá la estrategia de vigilancia que proponen las guías de prevención del cáncer, que

consiste en vigilancia mediante colonoscopia con una periodicidad que depende de las características del adenoma.

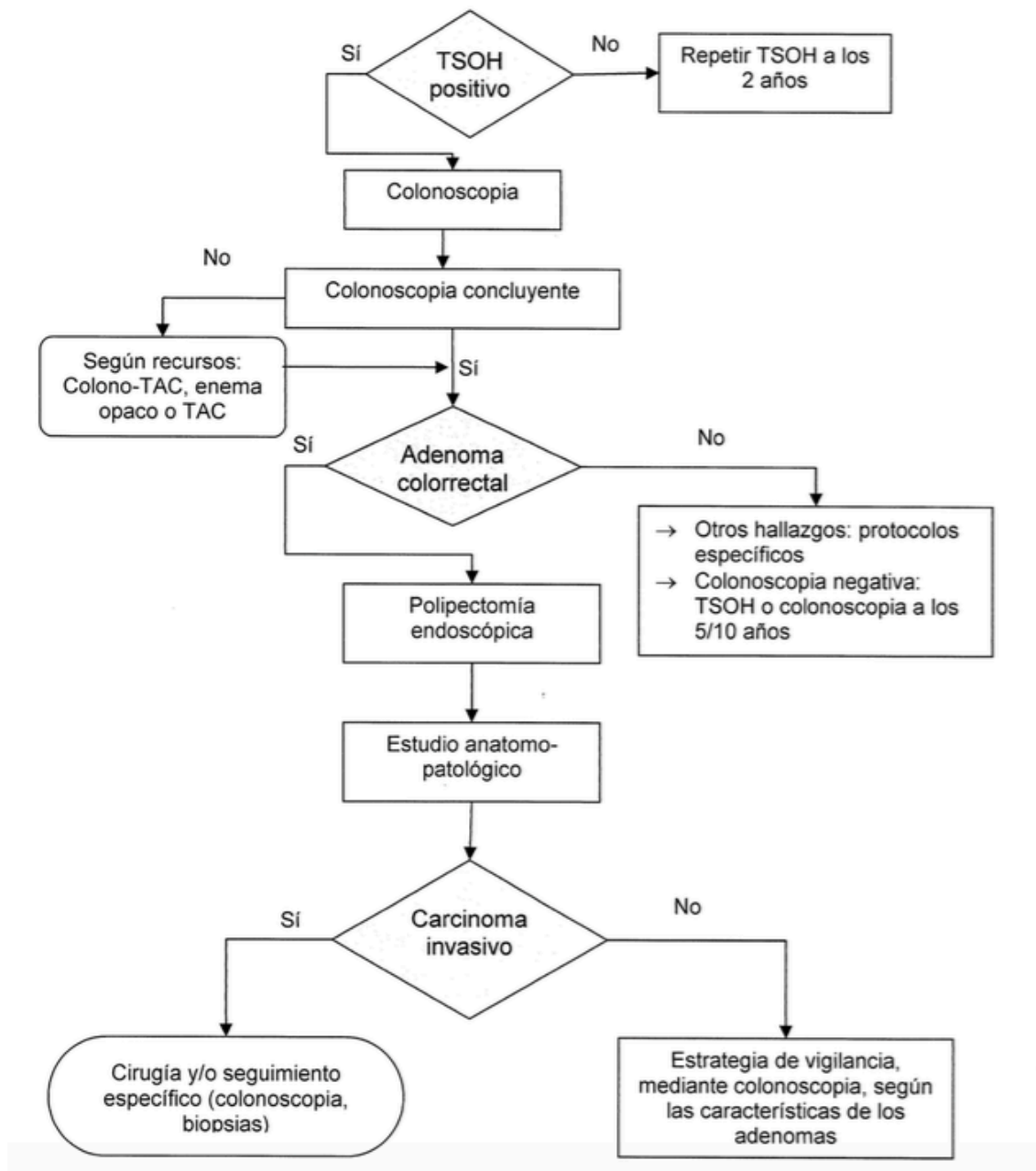
Todo el proceso se muestra de forma esquemática en los algoritmos 2a, 2b y 2c.



Algoritmo 2a: Proceso del estudio de cribado del cáncer colorrectal.



Algoritmo 2b: Proceso del estudio de cribado del cáncer colorrectal.



Algoritmo 2c: Proceso del estudio de cribado del cáncer colorrectal.

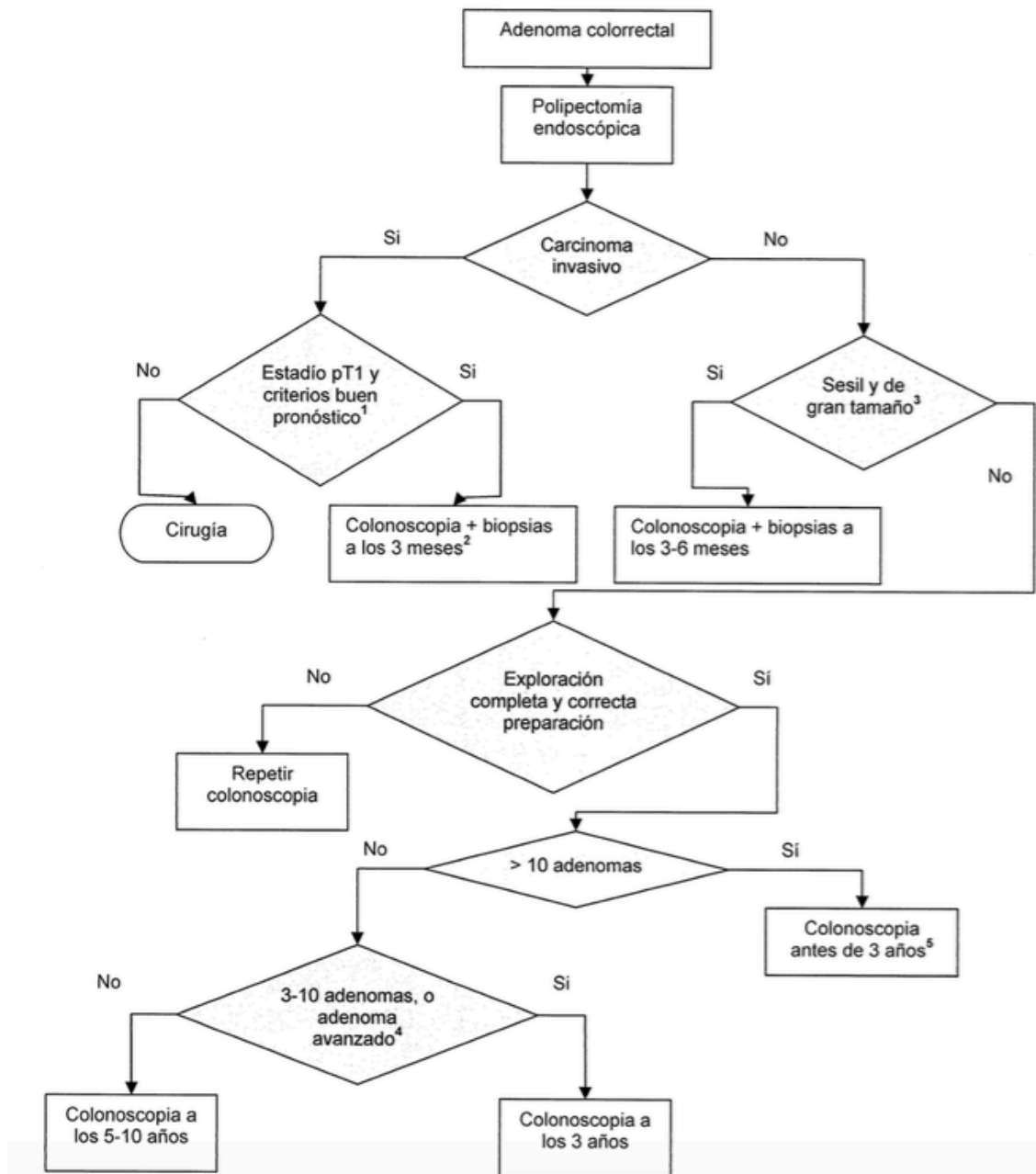
- *Vigilancia en los Adenomas Colorrectales.*

Para considerar un Adenoma de Alto Riesgo (AAR) debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Existencia de tres o más pólipos adenomatosos de cualquier tamaño.
- Pólipo adenomatoso de 10mm o más.
- Adenoma con componente vellosos (un 20% o más).
- Presencia de displasia de alto grado.

Se considera Adenoma de Bajo Riesgo (ABR) cuando no cumple ninguno de los criterios anteriores.

El tratamiento de elección de los pólipos colorrectales es la polipectomía endoscópica. Cuando el estudio anatomopatológico demuestra que se trata de un adenoma colorrectal, se aplicarán las medidas de vigilancia endoscópica (algoritmo 3).



1. Criterios de buen pronóstico: margen de resección libre, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión linfática y vascular.
2. En caso de pólipos sesiles, debe valorarse la realización de una resección quirúrgica segmentaria.
3. Fundamentalmente aquellos que requieren una resección fragmentada.
4. Adenoma avanzado:  $\geq 10$  mm, con componente vellosa o displasia de alto grado.
5. Descartar la presencia de un síndrome póliposico familiar.

Algoritmo 3: Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales tras la polipectomía endoscópica.



### **3. SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO DE CCR DE CASTILLA Y LEÓN.**

Uno de los requisitos básicos recomendado por el panel nacional de expertos para la planificación y puesta en marcha de programas organizados de base demográfica para la prevención del cáncer de colon y recto es disponer de un sistema de información con las siguiente características:

- Que posibilite la gestión de la población diana.
- Que tenga un identificador personal único.
- Que permita la monitorización y evaluación del proceso y los resultados.
- Que facilite la conexión con las unidades que participan en el cribado y con la historia clínica.
- Que posibilite la evaluación.

### **4. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO DE CCR DE CASTILLA Y LEÓN.**

Deberá evaluarse tanto el proceso como los resultados del Programa.

Corresponde la evaluación global del Programa a la Dirección General de Salud Pública I + D + I.

Tendrá que analizarse en función de todas las variables sociodemográficas disponibles como: edad, sexo, lugar de residencia y lugar de nacimiento (Anexo11).

Los indicadores se obtendrán por: fase de cribado, grupo de edad, sexo, total regional, Área de Salud y Zona Básica de Salud. Para cada laboratorio, Unidad de colonoscopia y Unidad de tratamiento.

La edad para todos los indicadores se calculará mediante la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de inicio de la ronda o vuelta.

## **5. INDICADORES DE EVALUACIÓN DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO DE CCR EN CASTILLA Y LEÓN.**

### **CONCEPTOS**

- POBLACIÓN DIANA: Hombres y mujeres de la base de datos de Tarjeta sanitaria/Padrón con domicilio en el área geográfica de referencia y con edades entre 50 y 69 años, que no presenten un motivo de exclusión.
- INVITACIONES VÁLIDAS: Número de personas con invitación que no están catalogadas como errores de padrón o no pertenecen a alguno de los grupos con motivo de exclusión. A efectos prácticos consideramos invitaciones válidas, a las invitaciones sin devolución postal.
- PARTICIPANTES: Personas que entregan las muestras. Habrá motivos de exclusión que se valoren *a posteriori*, por lo que puede haber participantes con motivos de exclusión.
- PARTICIPANTES CON TEST VÁLIDO: Se excluyen aquellas personas con test de mala calidad no repetido y los positivos débiles (o dudosos) que no finalizan el proceso en aquellos programas que incluyen un protocolo específico para estos resultados del test.

- PARTICIPANTES CON TEST CON ERRORES TÉCNICOS: Participantes – participantes con test válido.
- PARTICIPANTES CON TEST POSITIVO: Participantes en los que el resultado del test de SOH es superior a 100 µg de Hb/g de heces.
- N° DE COLONOSCOPIAS INDICADAS: Participantes con test positivo y que no cumplen alguno de los criterios de exclusión de colonoscopia óptica. Se consideran motivos de no indicación de esta prueba: la enfermedad grave, la imposibilidad física y la colonoscopia reciente siempre según criterio del digestólogo (estos criterios son motivos de exclusión del programa).
- N° DE COLONOSCOPIAS REALIZADAS: participantes con test positivo y colonoscopia realizada (completas e incompletas).
- N° DE CÁNCERES INVASIVOS DETECTADOS: Participantes con al menos un cáncer invasivo detectado.
- N° DE ADENOMAS DE ALTO RIESGO DETECTADOS: Participantes que cumplan al menos uno de los criterios de adenoma de alto riesgo:
  - Existencia de tres o más pólipos adenomatosos de cualquier tamaño.
  - Pólipo adenomatoso de 10mm o más.
  - Adenoma con componente vellosa (un 20% o más).
  - Presencia de displasia de alto grado.
- N° DE ADENOMAS DE BAJO RIESGO DETECTADOS: Participantes con adenomas que no cumplen ningún criterio de adenoma de alto riesgo.
- N° CÁNCERES EN ESTADIO I.
- N° CÁNCERES EN ESTADIO II.
- N° CÁNCERES EN ESTADÍO III Y IV.

- TIEMPOS DE DEMORA:
  - Tiempo de cribado: desde la recogida de muestras hasta el informe de resultados de laboratorio.
  - Tiempo de colonoscopia: desde el informe de laboratorio hasta el informe de la colonoscopia.
  - Tiempo de anatomía patológica: desde la toma de muestras hasta el informe anatomo-patológico definitivo.
  - Tiempo de tratamiento quirúrgico (sólo en los casos en los que la colonoscopia no sea resolutive): desde la fecha de informe anatomo-patológico hasta la fecha de inicio de tratamiento quirúrgico.

#### INDICADORES DE EVALUACIÓN

- TASA DE COBERTURA DEL CRIBADO: Invitaciones válidas / Población diana.
- TASA DE PARTICIPACIÓN EN EL CRIBADO: Participantes con test válido / Invitaciones válidas.
- TASA DE TEST VÁLIDOS: Participantes con test SOH válidos / Participantes con test SOH analizados.
- TASA DE TEST ERRÓNEOS: Participantes con test con errores técnicos / Participantes con test de SOH analizados.
- TASA DE TEST POSITIVO: Participantes con test SOH positivo / Participantes con test válido.
- TASA DE ACEPTACIÓN DE COLONOSCOPIAS: Colonoscopias realizadas / Colonoscopias indicadas.

- TASA DE COLONOSCOPIAS COMPLETAS: Colonoscopias realizadas que llevan a la válvula ileocecal / Colonoscopias realizadas.
- TASA DE DETECCIÓN DE CÁNCER INVASIVO: Participantes con cáncer invasivo / Participantes con test válido.
- TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS DE ALTO RIESGO: Participantes con adenoma de alto riesgo / Participantes con test válido.
- TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS DE BAJO RIESGO: Participantes con adenoma de bajo riesgo / Participantes con test válido.
- TASA DE DETECCIÓN DE CÁNCERES EN ESTADÍOS AVANZADOS (III Y IV) SEGÚN TNM: Participantes con cáncer en estadio III y IV / Participantes con test válido.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO PARA CÁNCER INVASIVO: Número de participantes con test de cribado positivo que finalmente tienen cáncer invasivo / Todos los participantes con test de cribado positivo.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO PARA ADENOMA DE ALTO RIESGO: Número de participantes con test de cribado positivo que finalmente tienen adenoma de alto riesgo / Todos los participantes con cribado positivo.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO PARA ADENOMA DE BAJO RIESGO: Número de participantes con test de cribado positivo que finalmente tienen adenoma de bajo riesgo / Todos los participantes con cribado positivo.

## **6. OBJETIVOS DEL PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO DE CCR DE CASTILLA Y LEÓN.**

- Tiempo de demora entre la realización de un test de sangre oculta “válido” y la realización de la colonoscopia: promedio del tiempo de demora entre ambas pruebas en la población participante y con test válido.

Objetivo:  $\leq 2$  meses.

- Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado entre el cribado y el diagnóstico: (participantes con test válido con tiempo de demora  $\leq 2$  meses / total participantes con test válido con colonoscopia realizada) x 100.

Objetivo:  $> 95\%$ .

- Tasa de colonoscopias ópticas completas: porcentaje de las colonoscopías ópticas realizadas que llegan a la válvula ileocecal.

Objetivo:  $>90\%$ .

- Tasa de perforaciones en la colonoscopia óptica: N° de perforaciones por cada 1.000 colonoscopias ópticas.

Objetivo:  $<1/1.000$ .

- Tasa de hemorragias en la colonoscopia óptica: N° de hemorragias visibles y que no ceden con los procedimientos endoscópicos habituales por cada 1.000 colonoscopias ópticas.

Objetivo:  $< 6/1.000$ .

- Tasa de letalidad de la colonoscopia óptica: N° de fallecimientos por cada 1.000 colonoscopias ópticas.

Objetivo:  $< 0,1/1.000$ .

- Tiempo de demora entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y la primera intervención terapéutica tras la colonoscopia: promedio del tiempo de

demora entre el diagnóstico de cáncer colorrectal por histología y la primera intervención terapéutica siguiente a la colonoscopia (no incluye la polipsectomía realizada en la colonoscopia diagnóstica).

Objetivo:  $\leq 30$  días.

- Tasa de personas diagnosticadas de cáncer colorrectal con tiempo de demora adecuado entre el diagnóstico y la primera intervención terapéutica tras la colonoscopia: (diagnosticados de cáncer colorrectal con tiempo de demora  $\leq 4$  semanas / total diagnosticados) x 100.

Objetivo:  $> 95\%$ .

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La recogida de datos se llevó a cabo en tabla de Microsoft Office Access 2007. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS v.21.0 para PC. Se realizaron estudios estadísticos de contraste con Chi-cuadrado ( $X^2$ ) utilizando tablas de contingencia y coeficientes de correlación de Pearson, y análisis de supervivencia libre de enfermedad por el método de Kaplan-Meier(KM).

## **IV. RESULTADOS**



#### IV. RESULTADOS

---

El programa piloto dio comienzo el 3 de marzo del 2010 y se recogieron datos hasta el 31 diciembre 2011, con una duración del cribado de 18 meses.

El programa fue dirigido a hombres y mujeres, localizados a través de la base de datos de Tarjeta Sanitaria/Padrón, con domicilio en el área geográfica de referencia del Área de Salud del Hospital Comarcal de Medina del Campo (Zonas Básicas De Salud de Medina del Campo-urbano, Medina del Campo-rural, Alaejos, Íscar, Olmedo y Serrada) y con edades comprendidas entre 50 y 69 años, con riesgo medio de cáncer colorrectal, que no presentaban ningún motivo de exclusión, mediante invitación vía postal personalizada o captación oportunista. Se determinó una población diana de 13.245 personas.

- La población invitada: Número de personas con invitación que no están catalogadas como errores de padrón o no pertenecen a alguno de los grupos con motivo de exclusión, a efectos prácticos serían las invitaciones sin devolución postal, fue de 12.967 personas.

A continuación se van a exponer los datos registrados por cada Departamento o Servicio implicado en el programa de cribado.

## 1. Datos aportados por el Servicio de Laboratorio:

El laboratorio estaba centralizado en el Hospital Comarcal de Medina del Campo dónde se recepcionaban, procesaban y analizaban todas las muestras de heces remitidas por los participantes del cribado de CCR a través de su Centro de Salud, en la figura 14 se muestran los resultados obtenidos:

- Pruebas de cribado pedidas(TSOH): 7.043.
- Pruebas de cribado realizadas(TSOH): 6.968.
- Pruebas de cribado con resultado positivo: 477.

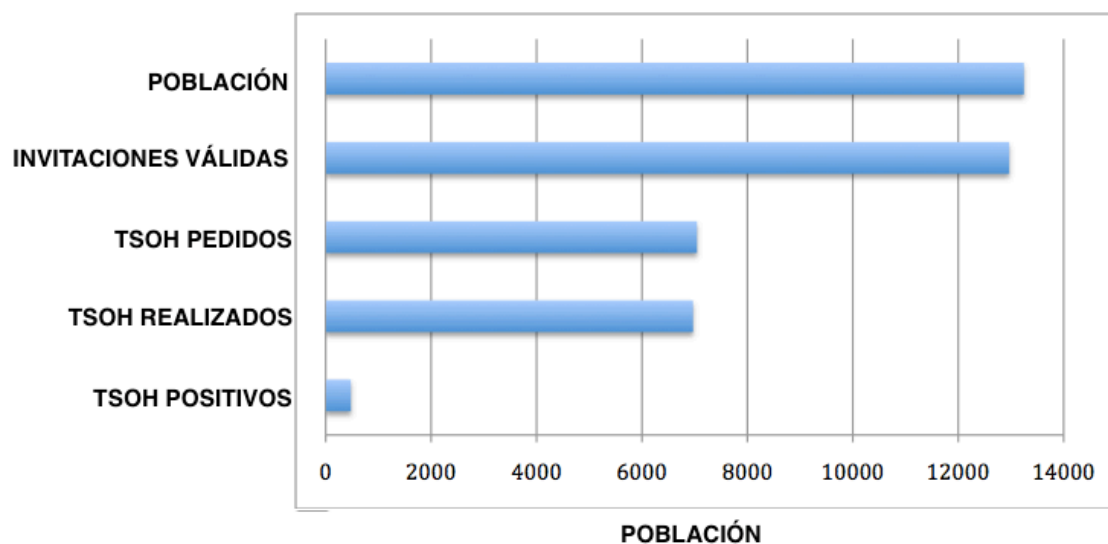


Figura 14: Gráfico de resultados de laboratorio.

## 2. Datos aportados por el Servicio de Medicina Digestivo:

La Unidad de Colonoscopias estaba centralizada en el Hospital Comarcal de Medina del Campo.

- Total colonoscopias pedidas: 412.
- Total de colonoscopias realizadas a fecha de 31/12/2011: 405.
  - Colonoscopias.
    - Hombres: 255. 62,96%
    - Mujeres: 150. 37,03%.
    - No acuden: 7 pacientes ( 6 hombres y 1 mujer).
    - Mal preparados: 1 paciente (1 hombre).
- Diagnósticos endoscópicos: 601

Se recogen todos los hallazgos descritos por los digestólogos durante las exploraciones en la tabla 9, éstos se basan en la impresión subjetiva del digestólogo sobre las imágenes observadas, por lo que pueden no coincidir con exactitud con los hallazgos anatomopatológicos.

Neoplasias	20
Pólipos	287
Divertículos	107
Angiodisplasias	7
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	13
Hemorroides	167
Colonoscopias sin hallazgos	25

Tabla 9: Hallazgos colonoscópicos.

El total de hallazgos (601) es mayor que el número total de colonoscopias realizadas (405), ello es debido a que hay pacientes que combinan dos o más hallazgos en su exploración.

También se recoge el tiempo de demora, desde que se solicita la colonoscopia hasta que ésta es realizada, que tuvieron los pacientes, en porcentaje (tabla 10).

<b>Tiempo de demora</b>	<b>Participantes</b>
≤ 2 meses	52%
2-3 meses	38%
≥ 3 meses	10%

Tabla 10: Tiempo de demora.

### **3. Datos aportados por el Servicio de Anatomía Patológica:**

El Servicio de Anatomía Patológica estaba centralizado en el Hospital Comarcal de Medina del Campo.

- Número total de muestras: 793.
- Número total de pacientes: 269.

El total de muestras es mayor que el número total de pacientes debido a que se toman varias muestras de cada zona sospechosa habitualmente.

#### **3.1. Adenocarcinomas: 24**

- Hombres: 10.
- Mujeres: 14.

Adenocarcinomas sobre un pólipo: 8

- Hombres: 6.
- Mujeres: 2.

Edad media de los pacientes: 63,04 años.

#### **3.2. Displasia de Alto Riesgo.**

Adenomas tubulares, tubulovelloso, vellosos, serrados, pólipos mixtos con signos de displasia epitelial.

- Número total de lesiones: 125 ( Hombres 103, mujeres 22).
- Número de pacientes: 91.
  - Hombres: 70.
  - Mujeres: 21.

Edad media de los pacientes 61,83 años.

En la figura 15 se muestran los resultados con más relevancia clínica en relación con las colonoscopias realizadas.

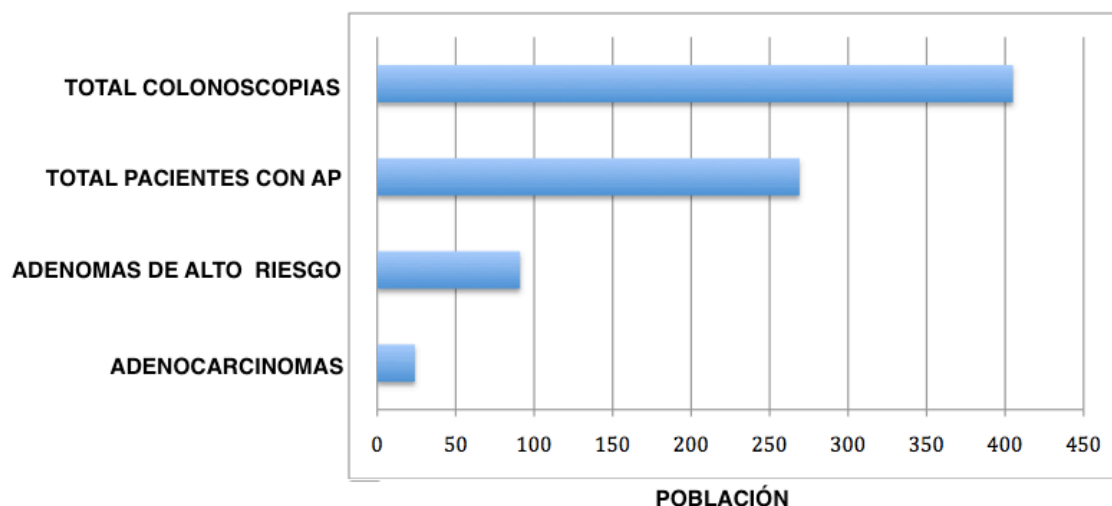


Figura 15: Resultados de anatomía patológica respecto a total de colonoscopias.

### 3.3. Displasia de Bajo Riesgo.

Adenomas tubulares, tubulovelloso, vellosos, serrados, pólipos mixtos sin signos de displasia epitelial.

- Número total de lesiones: 468.
- Número de pacientes: 214.

### 3.4. Pólipos hiperplásicos.

- Número total de lesiones: 117.
- Número de pacientes: 75.

### 3.5. Pólipos inflamatorios.

- Número total de lesiones: 15.
- Número de pacientes: 12.

### 3.6. Otras lesiones.

- Número total de lesiones: 15.
- Número de pacientes: 12.

### 3.7. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o colitis indeterminada.

- Número total de lesiones: 11.
- Número de pacientes: 9.

### 3.8. Otros tipos de colitis.

- Número total de lesiones: 18.
- Número de pacientes: 16.

### 3.9. Tejido sano.

- Número total de muestras: 16.
- Número de pacientes: 12.

### 3.10. No valorables.

- Número total de muestras: 7.
- Número de pacientes: 3.

#### **4. Datos aportados por el Servicio de Cirugía General y del Aparato**

##### **Digestivo:**

En este apartado se recogen los datos del Servicio de Cirugía recopilados durante el tiempo de duración de la recogida de datos del programa de cribado. Se considerarán por ello los pacientes intervenidos pertenecientes al programa y los pacientes intervenidos provenientes de la población general desde el 1 de Marzo del 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2011. Así podremos comparar los datos obtenidos de los pacientes del cribado con la población general, sin cribar.

Este servicio se encontraba formado por 6 profesionales con una experiencia mínima quirúrgica de 4 años, el más joven, en el momento del cribado. Se trata de un servicio puntero en cirugía laparoscópica y puede que de los más desarrollados de la comunidad de Castilla y León en este tipo de abordaje quirúrgico<sup>148</sup>.

##### **4.1. Pacientes intervenidos de CCR : 96.**

- Programa de cribado: 24.
- Población general: 72.

En la figura 16 se representa la distribución de ambos grupos por sexo.



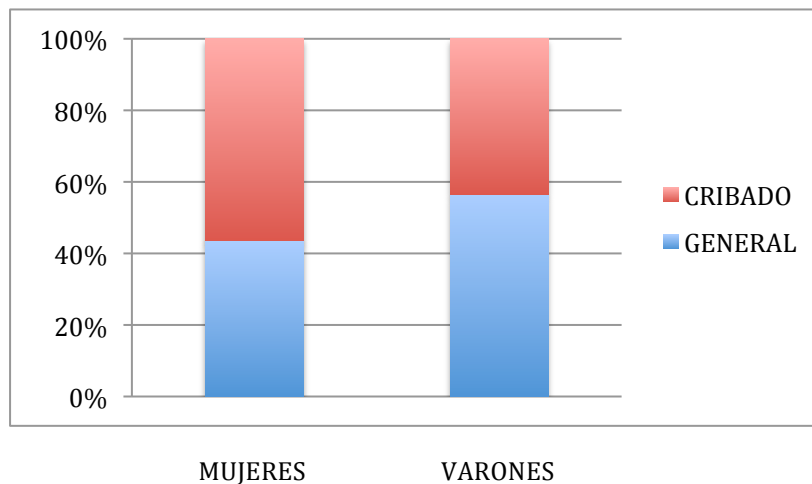


Figura 16: Comparativa por sexos de cirugía en pacientes del programa de cribado y población general.

#### 4.2. Cirugía Laparoscópica / Abierta:

Aquí se recoge el tipo de cirugía realizada a todos los pacientes intervenidos en el período de tiempo en el cual se desarrolla el programa de cribado.

En la figura 17 se expone la comparativa entre población del cribado sometida a cirugía y población general, respecto al desarrollo de cirugía laparoscópica vs. abierta.

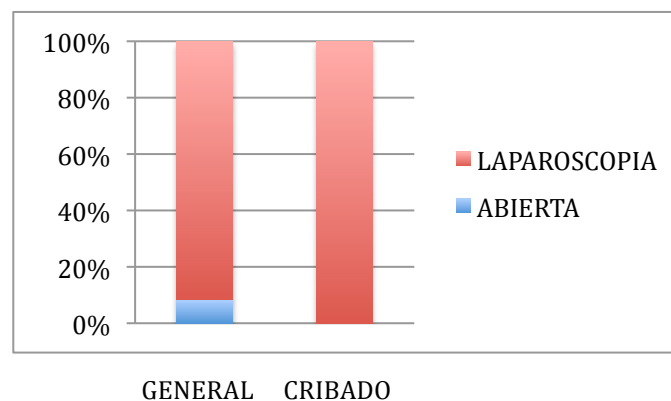


Figura 17: Cirugía Laparoscópica vs. abierta en población general y cribado.

#### 4.3. Cirugía Colon / Recto:

Se analiza la localización del tumor en todos pacientes que fueron intervenidos.

La figura 18 muestra la proporción de adenocarcinoma de colon y recto en la población de cribado comparándola con la población general tratada en el mismo período de tiempo.

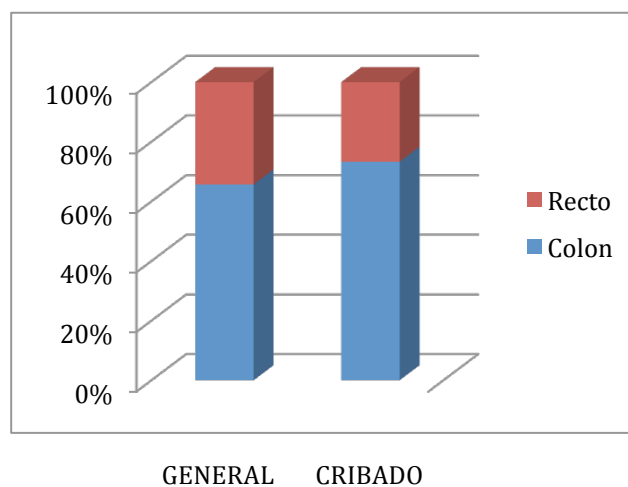


Figura 18: Cáncer de colon y recto en las poblaciones general y de cribado.

#### 4.4. Tipos de cirugía dependiendo de la localización:

Tipo de cirugía llevada a cabo en base a la localización del tumor en los distintos grupos.

En la figura 19 se comparan el grupo poblacional con el grupo de cribado respecto al tipo de cirugía desarrollada.

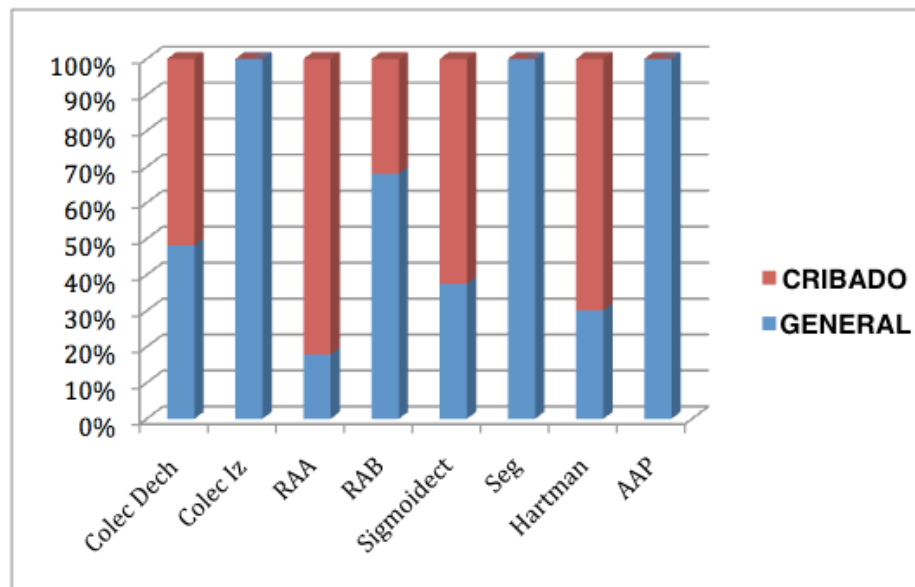


Figura 19: Grupo poblacional y grupo de cribado respecto al tipo de cirugía.

#### 4.5. Tasa de conversión.

Porcentaje de conversión, paso de cirugía laparoscópica a cirugía abierta, en el mismo acto quirúrgico, por el motivo que sea, en ambos grupos.

- Cribado: 9,5 %.
- General: 6,9 %.

En la tabla 11 se exponen los porcentajes de complicaciones postquirúrgicas que tuvo cada grupo.

	<b>Cribado</b>	<b>General</b>
<b>Complicaciones médicas</b>	19,0%	13,9%
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	14,3%	27,8%
<b>Infecciones Herida</b>	0%	12,5%
<b>Fístulas masivas</b>	4,8%	5,6%
<b>Reintervención</b>	9,5%	12,5%
<b>Exitus</b>	0%	6,9%

Tabla 11: Porcentaje de complicaciones postoperatorias.

En la tabla 12 se recogen los datos de edad media, tiempo quirúrgico, estancia media hospitalaria, inicio de tolerancia vía oral y media de ganglios detectados en la población de cribado y en la población general.

	<b>Cribado</b>	<b>General</b>
<b>Edad</b>	63,04 años	71,39 años
<b>Tiempo Quirúrgico</b>	191,25 min	206,39 min
<b>Estancia hospitalaria</b>	9,80 días	12,61 días
<b>Tolerancia vía oral</b>	3,40 días	4,67 días
<b>Ganglios detectados</b>	19,71	18,50

Tabla 12: Medias de edad, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria, inicio de tolerancia vía oral y ganglios detectados de los pacientes intervenidos.

#### 4.6. Estadificación TNM.

En este apartado se muestran los resultados de la anatomía patológica tras la resección quirúrgica, según la clasificación TNM 6ª Edición (2002) en las figuras 20, 21 y 22, comparando población general con la población del cribado.

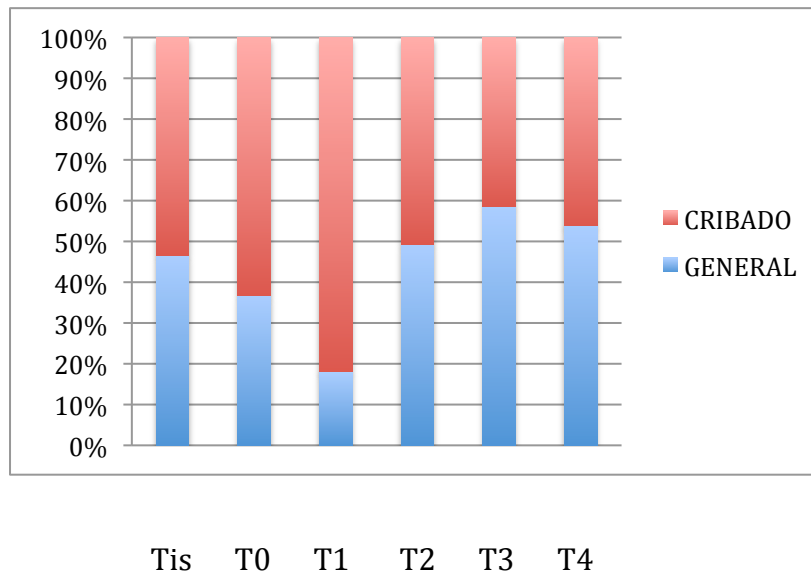


Figura 20: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio T de la clasificación TNM 6ª Edición (2002).

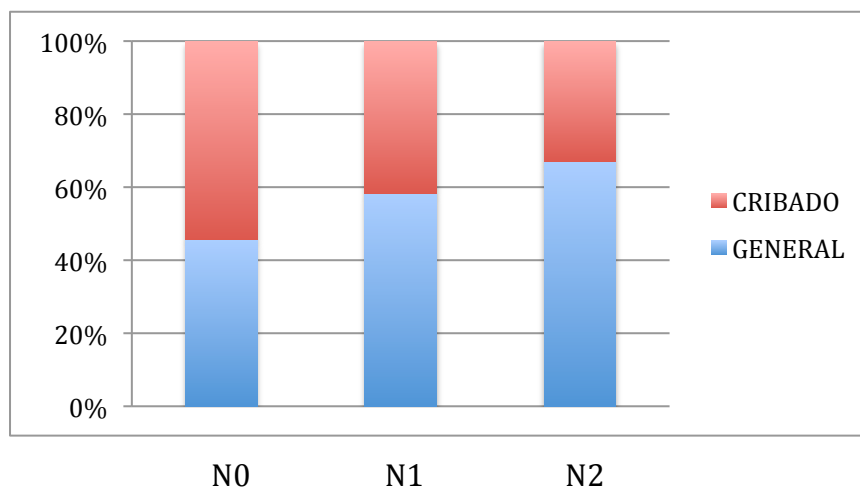


Figura 21: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio N de la clasificación TNM 6ª Edición (2002).

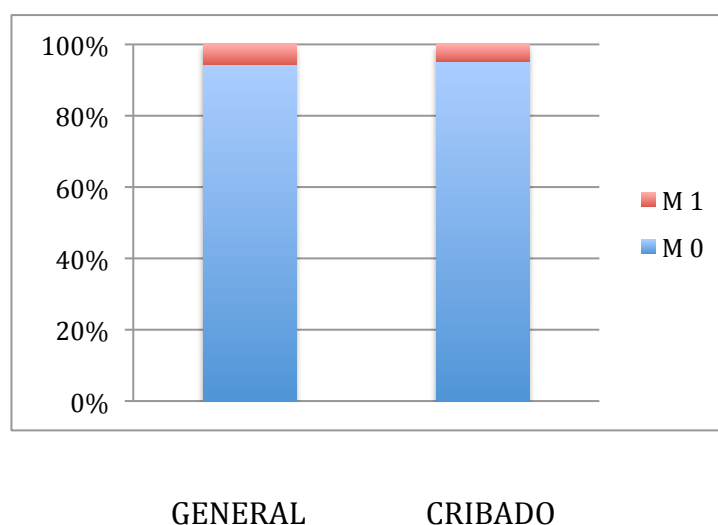


Figura 22: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio M de la clasificación TNM 6ª Edición (2002).

### **INDICADORES DE EVALUACIÓN**

- TASA DE COBERTURA DEL CRIBADO (Invitaciones válidas / Población diana) fue del 97,90%.
- TASA DE PARTICIPACIÓN ( Pruebas pedidas / Invitaciones válidas) fue de 53,73%.
- TASA DE TEST POSITIVO: (Participantes con test SOH positivo / Participantes con test válido) fue de 6,84%.
- TASA DE ACEPTACIÓN DE COLONOSCOPIAS: (Colonoscopias realizadas / Colonoscopias indicadas) fue de 98,30%.
- TASA DE DETECCIÓN DE ADENOCARCINOMA: (Participantes con cáncer invasivo / Participantes con test válido) fue de 3,44 / 1000 participantes.

- TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS DE ALTO RIESGO: (Participantes en adenoma de alto riesgo / Participantes con test válido) fue de 13,05 / 1000 participantes.
- TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS DE BAJO RIESGO: (Participantes de adenoma de bajo riesgo / Participantes con test válido) fue de 30,71 / 1000 participantes.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO DEL TEST DE SOH PARA ADENOCARCINOMA: (Número de participantes con test de cribado positivo que finalmente tienen cáncer invasivo / Todos los participantes con test de cribado positivo) fue de 5,03%.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO DEL TEST DE SOH PARA ADENOMA DE ALTO RIESGO: (Número de participantes con test de cribado positivo que finalmente tienen adenoma de alto riesgo / Todos los participantes con cribado positivo) fue de 19,07%.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO DEL TEST DE SOH PARA ADENOMA DE BAJO RIESGO: (Número de participantes con test de cribado positivo que finalmente tienen adenoma de bajo riesgo / Todos los participantes con cribado positivo) fue de 44,86%.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA COLONOSCOPIA PARA ADENOCARCINOMA: (Número de participantes con adenocarcinoma / Todos los participantes que se han realizado colonoscopia) fue de 5,92%.
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA COLONOSCOPIA PARA ADENOMA DE ALTO RIESGO: (Número de participantes con adenoma de alto riesgo / Todos los participantes que se han realizado colonoscopia) fue de 22,46%.

- VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA COLONOSCOPIA PARA ADENOMA DE BAJO RIESGO: (Número de participantes con adenoma de bajo riesgo / Todos los participantes que se han realizado colonoscopia) fue de 52,83%.
- NÚMERO NECESARIO A CRIBAR (NNC): Número necesario de participantes a cribar para diagnosticar un caso (número de participantes con test válido / número de participantes con la lesión correspondiente).
  - NNC para Adenocarcinoma fue de 290,33.
  - NNC para Adenoma de Alto Riesgo fue de 76,57.
  - NNC para Adenoma de Bajo Riesgo fue de 32,56.
- NÚMERO NECESARIO A EXPLORAR (NNE): Número necesario de participantes a explorar con colonoscopia para diagnosticar un caso (número de participantes con colonoscopia realizada / número de participantes con la lesión correspondiente).
  - NNE para Adenocarcinoma fue de 16,87.
  - NNE para Adenoma de Alto Riesgo fue de 4,45.
  - NNE para Adenoma de Bajo Riesgo fue de 1,89.



## **V. DISCUSIÓN**

## V. DISCUSIÓN

---

Se sabe que el cribado de colon es altamente coste-efectivo con una ratio de alrededor de 2.500 euros por Año de Vida Ajustado por Calidad ganado. Sólo los costes directos del CCR en España pueden estimarse en más de mil millones de euros anuales, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental, constituyendo los programas de cribado la mejor herramienta, ya que permiten reducir los costes del CCR en un 40%<sup>169</sup>, tal y como ha evidenciado un estudio realizado en la región de Murcia, en el que se objetivó que el coste medio del diagnóstico y tratamiento quirúrgico inicial de los cánceres detectados a través de los programas de cribado fue menor que el de los detectados de forma ordinaria, y que la media de coste fue directamente proporcional al estadio tumoral, consiguiéndose una reducción de más de un tercio en los costes<sup>170</sup>. Por todo ello, en el año 2009, el Sistema Nacional de Salud estableció el objetivo de un 50% de cobertura poblacional de cribado de CCR para 2015.

### 1. VALIDEZ INTERNA.

Hace referencia al rigor de un estudio, es decir, hasta qué punto el modo en que ha sido diseñado y realizado nos permite estar razonablemente convencidos de que sus resultados reflejan el verdadero efecto de la intervención o, cómo sabemos que los resultados están libres de sesgos. En la literatura existen evidencias de cómo los errores en el diseño y en la ejecución de los estudios producen un sesgo en sus resultados<sup>171,172</sup>.

El número de personas seleccionadas para participar en el programa de cribado ha sido de 13.245, siendo una población media aceptable si se compara con otros estudios españoles y europeos, como desarrollaremos en apartados posteriores<sup>173-183</sup>.

La población diana de nuestro estudio se obtuvo de los padrones de población junto con la tarjeta sanitaria, siendo éste el método más usado para el reclutamiento de pacientes en estudios de este tipo<sup>173-181</sup>, al ser la forma de reclutamiento más fiable y sencilla. Las personas seleccionadas dentro de esta población fueron las de riesgo medio para CCR (individuos de edad mayor o igual a 50 años, sin otros factores de riesgo para el desarrollo de CCR<sup>18,26,27</sup>), población en la que se recomienda el cribado en las guías de CCR y la elegida en los programas de cribado nacionales e internacionales en su mayoría<sup>18,26,27,37-39,50-52,112,113, 173-183</sup>.

Uno de los factores que más afectan a la efectividad y la eficacia de un programa de cribado es la participación de la población diana, es decir, se necesita un nivel de participación elevado para que el impacto del cribado en la incidencia y mortalidad de la enfermedad sea significativo<sup>184</sup>. De la tasa de participación va a depender por tanto la reducción de la mortalidad por esta causa y si bien se establece en el 40% la participación efectiva para poder apreciar este indicador, la recomendación en los programas de cribado es alcanzar el 65% - 70% de participación para que la reducción de la mortalidad pueda calificarse de realmente significativa y asociada al programa<sup>185,186</sup>. En nuestro caso la participación ha sido de un 53,73%, cercana a la recomendada.

La información a la población sobre el programa se realizó mediante reuniones informativas, con posterior información escrita en forma de trípticos,

folletos y carteles explicativos en centros sanitarios y oficinas de farmacia, como pasos previos al inicio del envío postal. En vista de los resultados de participación obtenidos (53,73%) creemos que a pesar de haber obtenido una buena penetración, mejor que en otros proyectos realizados a nivel nacional<sup>173-181</sup>, es preciso revisar esta fase de sensibilización ya que se puede intentar mejorar la tasa de participación mejorando esta fase inicial.

A pesar del auge de las nuevas tecnologías (telefonía móvil, correo electrónico, etc....), el modo de contacto elegido fue la vía postal, consiguiéndose una tasa de cobertura del 97,90%. Es el modelo elegido en múltiples estudios nacionales e internacionales<sup>173-181</sup>, y ha sido clasificado como eficaz por al menos una Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias<sup>187</sup>. Por lo que en este punto la posible mejoría es mínima aunque existente.

Las Guías de Actuación nacionales establecen las recomendaciones necesarias para que estos programas de cribado de CCR sean eficaces<sup>7</sup> (tabla 13).

Pruebas de cribado fecales	La PDSOH es una prueba eficaz que debe considerarse en el cribado del CCR. En el contexto de un programa de cribado poblacional debería utilizarse la PDSOH cuantitativa de lectura automatizada con un punto de corte positivo que garantice un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad, según la disponibilidad de recursos endoscópicos.
Sigmoidoscopia	En el contexto de un cribado oportunista debería utilizarse la PDSOH, aunque se podría ofrecer cualquiera de las PDSOHg de elevada sensibilidad disponibles. La sigmoidoscopia flexible es una prueba eficaz que debería considerarse en el cribado del CCR. La detección por sigmoidoscopia de un pólipo adenomatoso distal requiere la realización de colonoscopia completa. La detección por sigmoidoscopia de un pólipo hiperplásico distal no requiere la realización de una colonoscopia completa. El intervalo entre sigmoidoscopias debería ser por lo menos de 5 años.
Combinación de la PDSOH y de la sigmoidoscopia	La estrategia combinada de la PDSOHg y de la sigmoidoscopia flexible no debería considerarse en el cribado del CCR.
Enema opaco	El enema opaco de doble contraste no debería considerarse en el cribado del CCR.
Colonoscopia convencional	La colonoscopia es una prueba eficaz que debería considerarse en el cribado del CCR. El intervalo entre las colonoscopias debería ser por lo menos de 10 años. La colonoscopia se debe realizar bajo sedación consciente y debe llegar hasta el ciego.
Colonoscopia virtual	La colonoscopia virtual no debería considerarse en el cribado del CCR mientras no se disponga de más evaluaciones sobre los beneficios, los costes y la aceptabilidad de esta nueva tecnología.

CCR: cáncer colorrectal; PDSOHg: prueba de detección de sangre oculta en heces con reactivo guayaco; PDSOH: prueba de detección inmunológica de sangre oculta en heces.

Tabla 13: Recomendaciones del Grupo de Trabajo de La Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal (2009)<sup>7</sup>.

El Programa de Cribado objeto de nuestro trabajo se acoge a dichas recomendaciones ya que se basa en la realización de un test de SOH, realizándose posteriormente una colonoscopia cuando éste es positivo.

A continuación mostramos los datos de validez descritos para las distintas pruebas según el NCI<sup>187</sup>, tablas 14 y 15.

INTERVENCIÓN DE DETECCIÓN	DISEÑO DEL ESTUDIO	VALIDEZ INTERNA	CONGRUENCIA	MAGNITUD DE LOS EFECTOS	VALIDEZ EXTERNA
TEST DE SOH	ECA	Buena	Buena	15-33%	Razonable
COLONOSCOPIA	Estudio de casos y controles. ECA en curso.	Deficiente	Deficiente	Cerca de 60-70% para el colon izdo, desconocida para el colon derecho	Razonable

Tabla 14: Efecto de la intervención en la reducción de la mortalidad por CCR<sup>187</sup>.

INTERVENCIÓN DE DETECCIÓN	DISEÑO DEL ESTUDIO	VALIDEZ INTERNA	CONGRUENCIA	MAGNITUD DE LOS EFECTOS	VALIDEZ EXTERNA
FOBT inmunoquímica	Estudio transversal en el que se aplicó SOHi a personas que se sometieron a colonoscopia	Buena	Buena	SOHi detecta >60 y ≤90% de los CCR	N/C
COLONOSCOPIA	Estudios ecológicos y descriptivos	Razonable	Deficiente	Cerca de 3% de los pacientes sin adenomas distales presentan neoplasias proximales avanzadas. Hay un aumento triple de esta tasa en pacientes con adenomas distales.	N/C

Tabla 15: Efecto de la intervención de detección en los criterios indirectos de valoración (por ejemplo, estadio en el momento del diagnóstico y detección de adenomas) <sup>187</sup>.

Estos datos avalan que el método de cribado desarrollado en nuestro programa es válido, al igual que la bibliografía desarrollada en la introducción-justificación en el apartado de “Determinación de sangre oculta en heces”:

- Sólo con la prueba de SOH química o guayaco y la sigmoidoscopia se han publicado ECA que confirman la disminución de la incidencia y mortalidad de la enfermedad <sup>50-52</sup>.
- En las décadas de 1940-1960 se publican los primeros estudios que recomiendan la determinación de SOH con métodos químicos en personas asintomáticas <sup>53-58</sup>.
- En los inicios de los años 80 se comienza a desarrollar un nuevo sistema para la detección de SOH, un test inmunológico (SOHi) <sup>76,77</sup> del cual existen evidencias científicas indirectas suficientes que recomiendan su uso <sup>80,81</sup>.

Y en el apartado de “Colonoscopia”:

- Es la técnica de elección para el diagnóstico del CCR, obteniéndose hasta un 90% de estudios completos, con una sensibilidad del 90-95% para detectar tumores<sup>126</sup>.

El test empleado en nuestro estudio fue el test OC-Sensor®, basado en la aglutinación en látex lo que le confiere determinadas características como:

- Detecta y cuantifica concentraciones de Hb humana fecal muy bajas (20 – 150 µg/g de heces).
- Procesamiento de hasta 50 muestras en 1 hora.

Puede presentar falsos negativos por:

- Caducidad del amortiguador estabilizador de la Hb.
- Mala conservación de la muestra (debe guardarse a 4°C hasta su procesado en el laboratorio).
- Demora en el procesamiento excediéndose de los 15 a 20 días desde la toma de la muestra hasta su análisis.

Este test es mucho más sensible y específico que otros, si bien presenta limitaciones a tener en cuenta a la hora de planificar programas poblacionales ya que, precisa de determinados medios especiales para su transporte y mantenimiento de la muestra recogida hasta su procesamiento en el laboratorio, por ejemplo.

La aceptabilidad del test SOH en el cribado del CCR ha sido escasa, siendo la participación de la población, en comparación con otros programas de cribado como el de mama<sup>186</sup> (65%) inferior. Este resultado debe atribuirse a que la población no es conocedora de los beneficios de dicho cribado (déficit

en la campaña informativa), al temor al procedimiento de la colonoscopia que se percibe como molesto y doloroso, y a la connotación “sucia” de la recogida, entrega y análisis de las heces o a tabúes sociales, culturales, etc. que podrían ser objeto de otro estudio.

La realización de colonoscopias tuvo una alta aceptación, 98,30%, a pesar de ser una prueba invasiva. Lo que nos indica que la formación e información facilitada para y por el personal de los Centros de Salud fue altamente efectiva, existiendo poca posibilidad de mejora en esta fase.

Todos estos datos apoyan una buena validez interna de nuestro programa de cribado.

## **2. VALIDEZ EXTERNA.**

Grado en que los resultados de un estudio son generalizables a otras poblaciones distintas a la estudiada. Para poder generalizar los resultados el estudio debe poseer validez interna, consistencia de resultados entre diferentes estudios en diferentes poblaciones y plausibilidad biológica:

- La validez interna ya la hemos desarrollado en el punto anterior.
- Plausibilidad biológica: La relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento. Ésta ha sido tratada en la introducción-justificación, en los apartados de “Historia Natural de los Adenomas” y “Sangre Oculta en Heces”.
- La consistencia de resultados entre diferentes estudios en diferentes poblaciones la desarrollamos a continuación.



Hemos analizado múltiples programas de cribado de CCR desarrollados en España, que enumeramos a continuación:

- Medina (Med), objeto de nuestro análisis.
- Valencia<sup>173</sup> (Val).
- Murcia<sup>174</sup> (Murc).
- País Vasco<sup>175</sup> (PV).
- Bilbao<sup>176</sup> (Bilb).
- Cataluña<sup>177</sup> (Catal).
- Cantabria<sup>178</sup> (Cant).
- Centro de Salud Echavacoiz (Pamplona)<sup>179</sup> (Echav).
- Centro de Salud Chantrea (Pamplona)<sup>180</sup> (Chant).
- La Rioja<sup>181</sup> (LR).

De los cuales hemos obtenido diversas tablas comparativas.

En la tabla 16 se comparan datos del diseño de todos los programas publicados analizados, como la población diana seleccionada en cada programa, si hubo o no campaña de sensibilización previa al desarrollo de los programas, si la invitación se llevo a cabo mediante correo postal, si hubo recuerdos de invitación, qué tipo de test de SOH se utilizó en cada programa, químico o inmunológico, y si los pacientes pasaron en algún momento por la consulta, de forma programa, para información sobre el mismo y sus métodos o para la recogida del test de SOH.

	<i>Medin</i>	<i>Val</i>	<i>Murc</i>	<i>PV</i>	<i>Bilb</i>	<i>Catal</i>	<i>Cant</i>	<i>Echav</i>	<i>Chant</i>	<i>LR</i>
<b>Población diana (edad en años)</b>	50-69	50-69 70-74	50-69	50-69	50-69	50-69	50-69	50-69	Libre	50-54
<b>Campaña sensibilización</b>	Si	Si	Si	Si		Si	Si	No	No	No
<b>Carta postal</b>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
<b>Recuerdo</b>	No	Si	No	Si	No	Si	No	No	Si	No
<b>Test SOH</b>	Inm	Quim	Inm	Inm	Inm	Quim	Inm	Inm	Quim	
<b>Consulta</b>	Si	Si	No	No	No	No	Si	No	Si	Si

Tabla 16: Datos de diseño de los distintos programas de cribado de CCR desarrollados en España.

También comparamos los datos más relevantes obtenidos en todos los programas que, nos van a ayudar a comparar la experiencia ya existente a nivel nacional con los resultados obtenidos en el programa objeto de nuestra tesis, para fortalecer o debilitar la validez externa del mismo. Así recogemos en la tabla 17 la población diana que se considera en cada programa, las invitaciones válidas conseguidas, las pruebas de cribado pedidas, las pruebas de cribado realizadas, los resultados del test de SOH positivos obtenidos, las colonoscopias solicitadas y las realizadas, y finalmente el número de adenocarcinomas, AAR y ABR detectados.

	<i>Med</i>	<i>Val</i>	<i>Murc</i>	<i>PV</i>	<i>Bilb</i>	<i>Catal</i>	<i>Cant</i>	<i>Echav</i>	<i>Chant</i>	<i>LR</i>
<b>Población diana</b>	13.245	106.000		255.227	8.069	64.866	7.771	1.044	1.605	
<b>Invitaciones válidas</b>	12.967	98.681	122.662	235.371	6.896	63.880	7.406	902	1.334	14.157
<b>Pruebas de cribado pedidas (TSOH)</b>	7.043	39.692	50.702		4.342	11.156	2.384	366		6.106
<b>Pruebas de cribado realizadas (TSOH)</b>	6.968	34.691	47.088	151.176		11.011	1.978		1.166	
<b>Resultados de TSOH positivos</b>	477	579	5.009	10.279	309	372	143		60	329
<b>Colonoscopias pedidas</b>	412	579			310		134	35		
<b>Colonoscopias realizadas</b>	405	571	4.708		297	442	131	34	52	
<b>Adenocarcino ma</b>	24	61	161		24	23	2	0	5	13
<b>Adenomas de Alto Riesgo (AAR)</b>	91	153	1.813		140	79	43	5	25	
<b>Adenomas Bajo Riesgo (ABR)</b>	214	61	1.295		35	22	15	5		

Tabla 17: Resultados obtenidos en los distintos programas de cribado de CCR realizados en España

En la tabla 18 se exponen las distintas tasas a comparar para valorar la consistencia de los resultados obtenidos en el programa objeto de estudio de esta tesis como: la tasa de cobertura, de participación, tasa de test de SOH positivos y tasa de aceptación de la colonoscopia. La mayoría de ellas nos ayudan a hacernos una idea de la actitud de la población ante el cribado, ya que reflejan el porcentaje de gente que acaba participando en los distintos procesos del cribado.

TASAS	Medina	Valenc	Murcia	País Vasco	Bilbao *	Catal	Cant	Echa.	Chan	La Rioja
Tasa de Cobertura	97,9%	93,0%		92,2%	85,4%	98,4%	95,3%	86,3%	83%	
Tasa Participación	53,7%	40,2%	41,3%		62,%	17,4%	32,1%	40,5%		43%
Tasa de aceptación de Colonoscopia	98,3%	98,6%			95,8%		97,7%	97,1%		
Tasa de TSOH+	6,8%	1,6%	10,6%	6,7%	7,1%*	3,3%	7,2%		5,1%	

\*Se calcula con test SOH solicitados, ya que en el estudio que tenemos no se especifica los realizados.

Tabla 18: Tasas de implicación de la población obtenidas en los distintos programas.

#### a. Tasa de cobertura.

Ha sido elevada en todos los casos (83% - 98,47%), sin tener relación con el volumen de la población diana ya que, estudios con 5 veces más población<sup>177</sup> que la de Medina han tenido similar tasa, y otros con población

mucho más elevada su tasa ha sido algo menor y, Bilbao<sup>176</sup> con menos población que Medina tuvo una tasa bastante inferior. Por lo que la cobertura se puede mejorar, habrá que revisar los sistemas de envío postal, ya que en casi todos los programas éste fue el método elegido para la invitación a participar. Dicha tasa está por encima del 90% en 5 de los 8 estudios comparables, no siendo inferior nunca al 83%, por lo que no podemos decir que haya grandes fallos en esta fase.

#### **b. Tasa de participación.**

Ofrece datos mucho más dispares. Se ha sobrepasado el 90% de cobertura de la población en casi todos los estudios pero, menos del 50% ha participado finalmente en el cribado en más de la mitad de los programas, sólo en 2 de los 8 estudios valorables se sobrepasa el 50%. Habrá que valorar qué información se ha recibido previamente al inicio del programa y, desde la llegada de la invitación hasta la recepción de la solicitud del test de SOH. Qué ha fallado en ese paso que ha hecho que haya una participación inferior al 50% en más de la mitad de los estudios, llegando en algún caso al 17%<sup>177</sup>.

En una revisión sistemática de la Cochrane se analizan los distintos métodos para aumentar la participación a invitaciones o cuestionarios vía postal<sup>188</sup>. Se observa que la participación aumenta con incentivación económica, envíos de recuerdo, creando incertidumbre y juego con el texto del sobre (ej: sugerir que tendrán beneficios si abren el sobre). La respuesta fue sustancialmente mayor cuando se realizó pre-notificación, visita a la consulta, incentivos de forma incondicional, cuando se mencionó la obligación de la

realización o cuando las invitaciones o cuestionarios iban esponsorizados por universidades.

En nuestra opinión las campañas de información son básicas en este punto. En estudios europeos publicados<sup>182,183</sup>, la tasa de participación ha estado entre 50-65%, por lo que nuestro estudio estaría dentro de ese rango, con una participación aceptable consiguiendo así una reducción de la morbi-mortalidad asociada al CCR. Seguramente hay que hacer más hincapié en campañas de divulgación para que la gente tome conciencia y asimile la importancia del cribado en el CCR.

Nuestro programa, junto con el del País Vasco<sup>175</sup>, presenta la mayor tasa de participación, debido a que son los dos únicos programas que para realizar el test de SOH precisan de la recogida de una sola muestra de heces, mientras que el resto necesitan 2 y hasta 3 deposiciones en dos días consecutivos, lo que hace más compleja la participación y con ello el cumplimiento.

### **c. Tasa de positividad de los test de SOH.**

En los estudios nacionales oscila entre 1,66%-10,63%. Hay que tener en cuenta que no se usaron los mismos test en todos los estudios y, de hecho en tres de ellos se utilizaron test químicos<sup>173,177,180</sup>, dos de los cuales presentan la más baja positividad, ya que este test es menos sensible y se puede alterar con la exposición a temperaturas elevadas.

En nuestro caso la positividad fue del 6,84%, comparándolo con los estudios revisados en el apartado de TSOH de la introducción de este trabajo dónde la media se considera entre 2,4%-13,5%<sup>134-136</sup>, siendo 13,7% los TSOHq

y 8,1% los TSOHi más sensibles, y un estudio con OC-Sensor® (nuestro test) que mostró tasas de positividad entre el 5,6% y 6,9%, nuestra tasa de positividad ha sido buena, lo que nos podría indicar una mayor sensibilidad de nuestro test, que habrá que correlacionar con los resultados de la colonoscopia y de la anatomía patológica.

En la Guía Europea de Garantía de Calidad en el Cribado y Diagnóstico de CCR<sup>189</sup> se aportan características de los test de SOH a tener en cuenta a la hora de elegir el que se va a usar en un programa de cribado. El test ideal debería determinar un biomarcador, con especificidad y sensibilidad para el CCR y lesiones precursoras, con una muestra que sea fácilmente recogida, y que el transporte hasta el centro de análisis sea seguro y barato. Dónde será analizada de una forma rigurosa, reproducible, automática y económica. Actualmente ninguno de los test de SOH del mercado cumplirían todas estas recomendaciones.

Los test inmunoquímicos han mejorado las características de los químicos. La medición puede ser automatizada y se puede variar el rango de positividad según se precise. Con la modificación del punto de corte, la proporción de falsos positivos y las colonoscopias a realizar puede ser ajustada a los requerimientos locales. Actualmente los test inmunoquímicos son los elegidos para los programas de cribado poblacionales, sin embargo determinadas características individuales, incluyendo la facilidad de uso por los participantes y laboratorio, idoneidad para el transporte, reproducibilidad del muestreo y estabilidad de la muestra son importantes cuando seleccionamos el test SOHi más apropiado para el programa de cribado<sup>189</sup>.

Los test químicos son adecuados también para los programas de cribado. Sin embargo, les falta la especificidad y sensibilidad de los test SOHi para la detección de Hb, su análisis no puede ser automatizado y su rango de positividad no puede ser seleccionado al ser cualitativo. Por estas razones este test no es el preferido para los cribados poblacionales, pero dependiendo de los costes, distribución, recolección y la estabilidad de la muestra pueden resultar más prácticos y asequibles que los inmunológicos<sup>189</sup>.

Los autores y editores de esta Guía Europea también insisten en la importancia de la existencia de un laboratorio centralizado para el procesado de los test de SOH de los cribados<sup>189</sup>.

#### **d. Tasa de aceptación de la colonoscopia.**

La tasa de aceptación de la colonoscopia es habitualmente elevada, siendo del 98,30% en Medina, cifra similar a la de otros estudios europeos<sup>182</sup> y nacionales<sup>173-181</sup>, a pesar de tratarse de una prueba invasiva. Lo que nos indica que, en el paso por atención primaria la población es informada y asesorada de forma adecuada, no perdiéndose pacientes en este proceso.

La Guía Europea de Garantía de Calidad en el cribado y diagnóstico de CCR<sup>189</sup>, de nuevo nos indica algunas recomendaciones en torno a la colonoscopia, los criterios de calidad que deben cumplir se exponen en nuestro trabajo de investigación en el Anexo 7. También apunta que, todos los pacientes sometidos a una colonoscopia deberían tener la mejor experiencia posible, deberían estar tan suficientemente seguros de la calidad del desarrollo del proceso para ser capaces de recomendar el cribado a sus familiares, amigos y compañeros.



#### e. Tasa de detección de adenocarcinoma.

La tasa de detección de adenocarcinoma en nuestro trabajo ha sido más elevada que en la mayoría de poblaciones de los otros estudios de cribado nacionales, siendo superior para ABR, cómo se puede objetivar en la tabla 19. Estos datos junto con la alta positividad del test de SOH podría corresponder a una mayor incidencia de adenomas en la población de nuestro estudio. Otro punto que puede ser la base de otro futuro estudio: si realmente la incidencia de adenomas y CCR es mayor en la población objeto del cribado que estamos analizando y, si es así, a qué puede ser debido.

<b>TASAS LESIONES/TSOH+ (x 1000)</b>	<b>Medina</b>	<b>Valencia</b>	<b>Murcia</b>	<b>País Vasco</b>	<b>Bilbao*</b>	<b>Cataluña</b>	<b>Cantabria</b>
<b>Tasa Adenocarcinoma</b>	3,44	1,75	3,41		5,52	2,08	1,01
<b>Tasa AAR</b>	13,05	4,41	38,50		32,24	7,17	27,73
<b>Tasa ABR</b>	30,71	1,75	27,50		8,06	1,99	7,58

\*Se calcula con test SOH solicitados, ya que en el estudio que tenemos no se especifica los realizados.

Tabla 19: Tasas de lesiones detectadas en el estudio anatomopatológico.

#### f. VPP del test de SOH para adenocarcinoma.

El VPP del test para adenocarcinoma ha sido intermedio comparándolo con el resto de estudios españoles publicados, y el valor más bajo para AAR analizando la tabla 20. Sin embargo para ABR ha estado muy por encima de la media del resto de estudios. Lo que podría ser justificado en parte por la mayor sensibilidad del test para detectar sangrados, ya que se supone que

son las lesiones más pequeñas y con mayor riesgo de degeneración a adenocarcinoma las que tienen mayor predisposición al sangrado.

<b>VPP SOH (x 100)</b>	<b>Medina</b>	<b>Valencia</b>	<b>Murcia</b>	<b>País Vasco</b>	<b>Bilbao*</b>	<b>Cataluña</b>	<b>Cantabria</b>
<b>VPP Adenocarcinoma</b>	5,03	10,53	3,21		7,76	6,18	1,39
<b>VPP AAR</b>	19,07	26,42	36,19		45,30	21,23	30,06
<b>VPP ABR</b>	44,86	10,53	25,85		11,32	5,91	10,48

\*Se calcula con test SOH solicitados, ya que en el estudio que tenemos no se especifica los realizados.

Tabla 20: VPP del test de SOH para las distintas lesiones detectadas anatomopatológicamente.

Analizando estos datos objetivamos que el test tiene un gran VPP para la detección de malignidad (68,96 lesiones por cada 100 test positivos), y aún mayor si valoramos la detección de cualquier lesión colónica (94,96%). La contrapartida es que existe un 26% de falsos positivos para malignidad. Como hemos explicado en la introducción, en el apartado de “precisión diagnóstica y punto de corte de la Hb fecal”, en un estudio realizado en 1.000 pacientes para evaluar la precisión del test con distintos intervalos de detección de Hb fecal en heces<sup>103</sup>, se objetivó que los adenomas no avanzados en su mayoría no superaban la concentración media de 75 µg de Hb/g de heces, por lo que aplicando un valor de corte por encima de este punto mejoraríamos la sensibilidad para malignidad, si bien nuestro estudio aplica un punto de corte de 100 µg de Hb/g de heces. Entonces estamos ante otra posible base de futuros estudios, cómo ser capaces de mejorar la

especificidad de los test de SOH para cribado de CCR sin disminuir mucho la sensibilidad.

#### **g. VPP de la colonoscopia.**

El VPP de la colonoscopia muestra datos muy similares en todos los estudios al del VPP del test de SOH, como se muestra en la tabla 21, ello puede deberse a que para la realización de la colonoscopia ya se ha pasado el primer filtro que es el test SOH, lo que aumenta su especificidad. La colonoscopia del cribado, tras test SOH positivo, por tanto parece altamente efectiva, detectando algún tipo de neoplasia maligna en más del 81% de los sujetos explorados en nuestro estudio, de ellos más de un 28% con neoplasia significativa (adenocarcinoma o AAR).

<b>VPP COLONOSCOPIA (x 100)</b>	<b>Medina</b>	<b>Valencia</b>	<b>Murcia</b>	<b>País Vasco</b>	<b>Bilbao</b>	<b>Cataluña</b>	<b>Cantabria</b>
<b>VPP Adenocarcinoma</b>	5,92	10,68	3,41		8,08	5,20	2,19
<b>VPP AAR</b>	22,46	26,79	38,50		47,13	17,87	47,25
<b>VPP ABR</b>	52,83	10,68	27,50		11,78	4,97	16,48

Tabla 21: VPP de la colonoscopia para las distintas lesiones detectadas anatomopatológicamente.

#### **h. NNC y NNE para adenocarcinoma.**

Los datos de NNC para adenocarcinoma son buenos en Medina, sólo mejorados por el cribado desarrollado en Bilbao<sup>176</sup>, como se puede ver en la tabla 22. El resultado de que cada menos de 400 (399,46) test de SOH del cribado se diagnostique una neoplasia maligna es concluyente acerca de la efectividad de este tipo de programas de cribado.

Los NNE reflejan de nuevo la especificidad de la colonoscopia tras la positividad del test SOH, siendo el mejor dato el de Medina para ABR.

<b>LESIONES</b>	<b>Medina</b>	<b>Valencia</b>	<b>Murcia</b>	<b>País Vasco</b>	<b>Bilbao***</b>	<b>Cataluña</b>	<b>Cantabria</b>
	<b>NÚMERO NECESARIO A CRIBAR (NNC)*</b>						
<b>Adenocarcinoma</b>	290,33	568,70	292,47		180,91	478,73	989
<b>AAR</b>	76,57	226,73	25,97		31,01	139,37	46
<b>ABR</b>	32,56	568,70	36,36		124,05	500,5	131,86
<b>LESIONES</b>	<b>NÚMERO NECESARIO A EXPLORAR (NNE)**</b>						
<b>Adenocarcinoma</b>	16,87	9,36	29,24		12,37	19,21	45,5
<b>AAR</b>	4,45	3,73	2,59		2,12	5,59	2,11
<b>ABR</b>	1,89	9,36	3,63		8,48	20,09	6,06

\*NNC: Número necesario a cribar para diagnosticar un caso (nº de sujetos con test válido/nº sujetos con la lesión correspondiente).

\*\*NNE: Número necesario a explorar con colonoscopia para diagnosticar un caso (nº de sujetos con colonoscopia realizada/nº sujetos con la lesión correspondiente).

\*\*\*Se calcula con test SOH solicitados, ya que en el estudio que tenemos no se especifica los realizados.

Tabla 22: Datos de NNC y NNE de los programas de cribado desarrollados en España.

#### **i. Resultados del tratamiento quirúrgico y la estadificación postoperatoria.**

En cuanto a los resultados del tratamiento quirúrgico y la estadificación postoperatoria no podemos hacer comparaciones a nivel nacional ya que los datos publicados de los distintos estudios recopilados no son completos en estos indicadores. Sólo podemos describir lo que ha ocurrido en el programa de cribado objeto de nuestro análisis y compararlos con los casos tratados en ese mismo período, pero no diagnosticados en el programa de cribado, de la población general en el Hospital Comarcal de Medina del Campo (Valladolid).

El cribado aportó un 25% de los casos en esos 22 meses (Total intervenciones: 96; General 72/ Cribado 24). Siendo el porcentaje de cirugía laparoscópica mínimamente mayor en el grupo de cribado (figura 17). La localización de las lesiones fue similar en porcentajes de colon y recto (figura 18), con más variabilidad en cuanto a localización en el colon (figura 19).

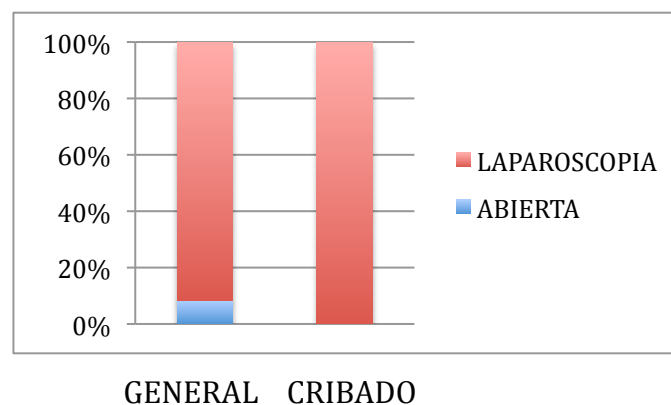
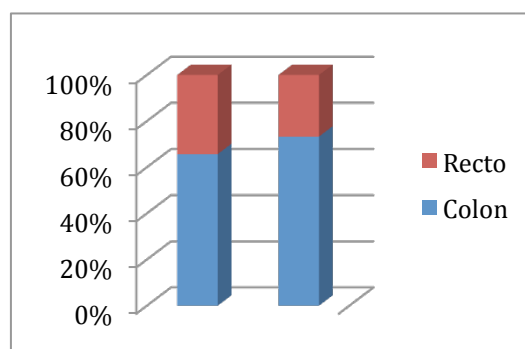


Figura 17: Cirugía Laparoscópica vs. abierta en población general y cribado.



GENERAL CRIBADO

Figura 18: Cáncer de colon y recto en las poblaciones general y de cribado.

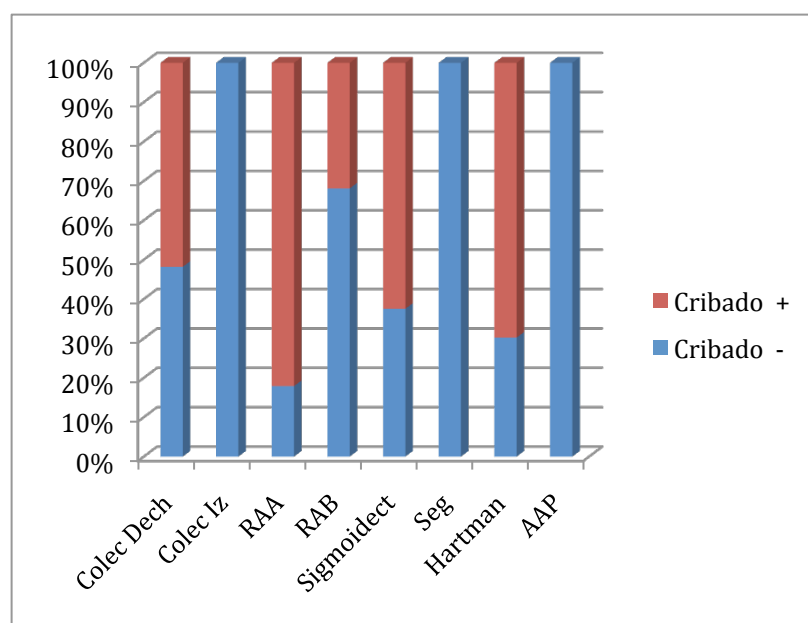


Figura 19: Grupo poblacional y grupo de cribado respecto al tipo de cirugía.

La tasa de conversión fue más baja en los casos de población general (Cribado:9,5%; General: 6,9%) no siendo la diferencia significativa ( $p = 0,693$ ), siendo fruto del azar y consecuencia del bajo número de casos. La tasa de conversiones en estudios randomizados se encuentra en un rango comprendido entre el 11 y el 21% y disminuye cuando se incrementa la experiencia del cirujano<sup>137,138,140,144,145</sup>, según estos datos la tasa obtenida sería más que aceptable.

Los pacientes pertenecientes al cribado tuvieron menos complicaciones quirúrgicas, menor tasa de fístulas y porcentaje de reintervención al ser más jóvenes y con estadios más precoces. Ninguno de los pacientes del cribado tuvieron infección de la herida, no se produjo ningún *exitus* postoperatorio y su estancia hospitalaria fue menor, la cirugía fue más corta, iniciándose la tolerancia vía oral un día antes, cómo se recuerda en las tablas 11 y 12. El número de ganglios detectados fue similar en ambos casos.

	<b>Cribado</b>	<b>General</b>
<b>Complicaciones médicas</b>	19,0%	13,9%
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	14,3%	27,8%
<b>Infecciones Herida</b>	0%	12,5%
<b>Fístulas masivas</b>	4,8%	5,6%
<b>Reintervención</b>	9,5%	12,5%
<b>Exitus</b>	0%	6,9%

Tabla 11: Porcentaje de complicaciones postoperatorias.

	<b>Cribado</b>	<b>General</b>
<b>Edad</b>	63,04 años	71,39 años
<b>Tiempo Quirúrgico</b>	191,25 min	206,39 min
<b>Estancia hospitalaria</b>	9,80 días	12,61 días
<b>Tolerancia vía oral</b>	3,40 días	4,67 días
<b>Ganglios detectados</b>	19,71	18,50

Tabla 12: Medias de edad, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria, inicio de tolerancia vía oral y ganglios detectados de los pacientes intervenidos.

En cuanto a la estadificación en el programa de cribado hubo mayor porcentaje de casos precoces (Tis, T0, T1 y T2), mientras que en la población general la mayoría fueron T2, T3 y T4 (figura 20). En el estadio ganglionar también en el grupo de cribado el estadio fue más bajo (figura 21). En la M los datos son superponibles.

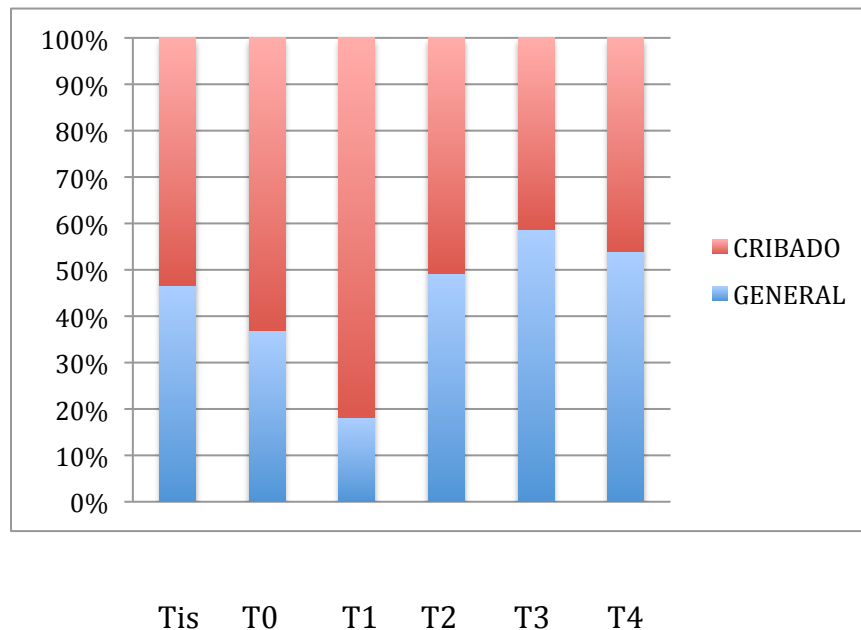


Figura 20: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio T de la clasificación TNM 6ª Edición 2002.

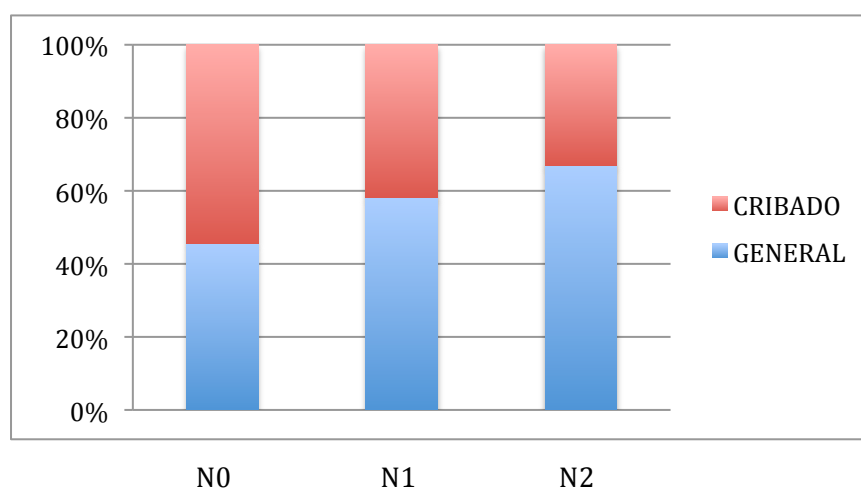


Figura 21: Porcentaje de pacientes según grupo y estadio N de la clasificación TNM 6ª Edición 2002.



También mostramos las curvas de Supervivencia Libre de Enfermedad de KM con un período de seguimiento de 57 meses, sin significación estadística (Log Rank 0,220), pero sí pueden indicar una tendencia (Figura 23).

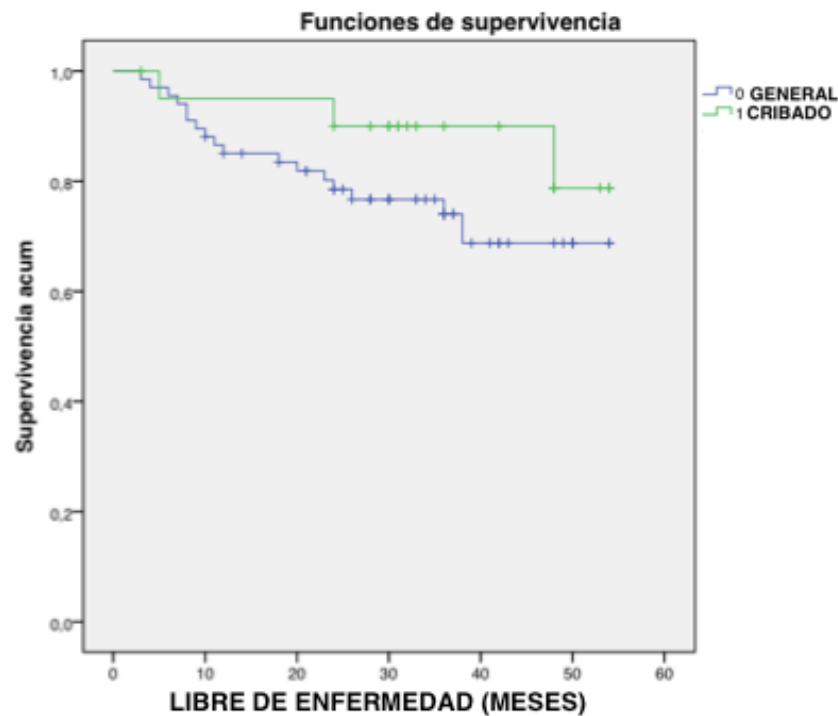


Figura 23: Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad de KM.

Estos resultados no son extrapolables dado que el número de individuos es muy pequeño no alcanzando significación estadística en ninguno de los resultados, salvo en la edad media.

#### j. Anotaciones.

Las consecuencias psicológicas del cribado no han sido evaluadas en ninguno de los programas desarrollados en España y expuestos en este trabajo de investigación. Existe en la literatura un ECA realizado en Noruega<sup>27</sup>, dónde no se identifican efectos adversos a corto plazo. Otro estudio, en este

caso desarrollado en el Reino Unido<sup>190</sup>, evalúa el impacto de la información que los participantes reciben, sin encontrar tampoco efectos adversos sobre los mismos. Se debería estudiar en especial si las exploraciones negativas pueden retrasar la consulta por parte del individuo ante la presencia de síntomas y con ello provocar una demora en el diagnóstico.

### **3. APLICACIONES FUTURAS**

En este apartado aportamos ideas sobre nuevos estudios que se podrían desarrollar a partir de los resultados obtenidos en este:

- a. Evaluación de factores que puedan estar asociados a la no participación en el cribado del cáncer colorrectal.
- b. Estudio la incidencia de adenomas y CCR en la población objeto del cribado que hemos analizado y, si es más elevada que en otras áreas geográficas españolas analizar a qué puede ser debido.
- c. Mejora de la especificidad de los test de SOH para cribado de CCR sin disminuir mucho la sensibilidad.
- d. Estudio sobre si las exploraciones negativas pueden retrasar la consulta por parte del individuo ante la presencia de síntomas y, si es así, evaluar las consecuencias de dicha demora.

## **VI. CONCLUSIONES**

## VI. CONCLUSIONES

---

### Objetivos:

1. La aplicación de un programa de cribado de cáncer colorrectal es posible en nuestro medio

Si, como hemos desarrollado en la discusión, nuestros resultados son consistentes y comparables con los hallados en otros estudios Españoles e internacionales.

2. Está indicada la realización de este tipo de programas para una cobertura nacional en España.

Sí, nuestros resultados avalan las recomendaciones al respecto, presentando beneficios claros del diagnóstico precoz.

3. Estos programas de cribado resultan rentables y/o beneficiosos para la población.

Si, como se ha expuesto con la bibliografía aportada el ahorro del tratamiento precoz es muy importante comparado con el tratamiento de la enfermedad en estadios más avanzados.



## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanve M, et al. Cancer incidente in five continents. IARC. Sci Publ 2007.
2. Europe (2012) Estimated cancer mortality, all ages: both sexes. [Internet]. Globocan 2012. (IARC). [citado 17 Marzo 2015] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
3. Incidence y Mortality Spain male and female. All ages. [Internet]. GLOBOCAN 2012 (IARC). [citado 17 Marzo 2015] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
4. Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet] Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_2014.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf)
5. Estimated incidente from cancer of the large bowel in both sexes 2012. International Agency for Research on Cancer [Internet]. World Health Organization. EUCAN. [citado 17 Marzo 2015] Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan>.
6. Estimated mortality from cancer of the large bowel in both sexes 2012. International Agency for Research on Cancer [Internet]. World Health Organization. EUCAN. [citado 17 Marzo 2015] Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan>.
7. Grupo de trabajo de la guía clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de Práctica Clínica. Barcelona: Asociación

- Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
8. Bezerra DL, Bernak MM, Gomez FJ y Gomez GJ. Estimaciones y proyecciones de incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer colorrectal en Aragón, España, para el periodo de 1998 a 2020. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012; 104(10):518-23.
  9. Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Zosaya N, Lorente R, Lopez-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos económicos de ICE*; 2006:281-309.
  10. INE. INEBASE. 2012. INEbase / Índice de Precios de Consumo (Base 2011) / ¿Quiere actualizar una renta?. [Internet]. INE.es. [Citado 16 Junio 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/calcula/>.
  11. Salas Trejo D. El Cribado del cáncer de colon en España: Situación 2006-2014. Red de Programas de Cribado. [Internet]. Conselleria Sanitat. Comunidad Valenciana. Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/images/archivos/colorrectal/situacion/Implantacion%20CCCR%20en%20España%202014.pdf>
  12. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010; 143.
  13. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorrectal cancer trends and impact of interventions (risk factor, screening and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116:554-73.



14. Mortalidad 2009 en Castilla y León. [Internet]. Disponible en: <http://www.jcyl.es/estaditica>.
15. Evolución de la esperanza de vida al nacimiento en España. [Internet]. INE. [citado 17 Marzo 2015] Disponible en: <http://www.ine.es>.
16. Población española del último padrón [Internet]. INE. [citado 17 Marzo 2015] Disponible en: <http://www.ine.es>.
17. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007; 56(11):1585-9.
18. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34:4-11.
19. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990; 98:371-9.
20. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi- Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006; 130:1872-85.
21. Ward EM, Wolfsen HC. Review article: the non-inherited gastrointestinal polyposis syndromes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16:333-42.

22. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002; 51:V21-7.
23. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 119:1447-53.
24. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61:759-67.
25. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut*. 2002; 51:V6-9.
26. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329:1977-81.
27. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34:414-20.
28. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002; 89:845-60.
29. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14:183-8.
30. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992; 359(6392):235-7.

31. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988; 319(9):525-32.
32. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. Science 1989; 244(4901):207-11.
33. Avendano R, Fernandez P y Deichler MF. Poliposis de colon. Cuad. cir. (Valdivia), 2007; 21(1):59-64. ISSN 0718-2864.
34. Catalán V, Honorato B, García F, Bandrés E, Zabalegui N, Zárate R, Salgado E y García-Foncillas J. Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica. Rev Med Univ Navarra 2003; 47(1):15-17.
35. Gomez-Dominguez E, et al. The colorectal carcinoma prognosis factors: Significance of diagnosis delay. Rev. esp. enferm. dig. [online]. 2006. 98; 5:322-329.
36. Sangrado masivo. [Internet] Disponible en:  
[https://servidor.lya2.es/awgeportal/temas2/sangrado\\_masivo.pdf](https://servidor.lya2.es/awgeportal/temas2/sangrado_masivo.pdf)
37. L. Paz Valiñas, G. Atienza Merino. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad al Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2002. Informe de evaluación INF 2003/02.
38. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD001216.
39. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343:1603-7.

40. Fernández Marcos A., Pastor A., Pérez Segura P., Castells A., López-Bastida J., Camacho S., González T., Diego Morillas J. y Trilla A.. Cribado del cáncer de colon en España ¿es coste-eficaz?. Hospital Clínic (Barcelona). Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. Madrid, 2011.
41. Nabal Vicuña M<sup>a</sup>, Guanter L. Manejo terapéutico de los síntomas difíciles en Cuidados Paliativos. Med Pal (Madrid) 2002; 9(2):96-101.
42. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. [Internet] Disponible en:  
[http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf)
43. Van Oosten M, Crane LM, Bart J, van Leeuwen FW, van Dam GM. Selecting Potential Targetable Biomarkers for Imaging Purposes in Colorectal Cancer Using TArget Selection Criteria (TASC): A Novel Target Identification Tool. Transl Oncol 2011; 4(2): 71-82.
44. Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. Eur J Intern Med 2007; 18(3):175-184.
45. Yamashita K, Watanabe M. Clinical significance of tumor markers and an emerging perspective on colorectal cancer. Cancer Sci 2009; 100(2):195-9.
46. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. Ann Clin Biochem 2004; 41(5):370-7.
47. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brönnner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008; 54(12):e11-79.

48. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):5313-27.
49. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43(9):1348-60.
50. Mandel JS. Screening for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am*. 2008; 337:97-115.
51. Screening for Colorectal Cancer:, U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement, U.S., Preventive Services Task, Force. *Ann Intern Med*. 2008; 149:627-37.
52. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JMA, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:1624-33.
53. Atwater RM, Greenburg L, Mudd S, Henderson JM, Patterson RS, Muckenfuss RS, et al. Commission on chronic illness. *Am J Public Health Nations Health*. 1949; 39: 1343-4.
54. Levin ML. Descubrimiento y exámenes de selección para cáncer. En: Hilleboe HE, Larimore GW, editores. *Medicina Preventiva*. México: Editorial Interamericana; 1962. p. 339-50.
55. Lehman EP. What the nonspecialist should know about cancer of the rectum. *CA A Cancer J Clin*. 1950; 1:79-83.

56. Progress in cancer detection: II. Cancer prevention and detection in the anus, rectum and colon. *CA A Cancer J Clin.* 1958; 8:197-200.
57. Clark TW, Schor SS, Elsom KO, Hubbard JP, Elsom KA. The periodic health examination: evaluation of routine tests and procedures. *Ann Intern Med.* 1961; 54:1209-22.
58. Hoerr SO, Bliss WR, Kauffman J. Clinical evaluation of various tests for occult blood in the faeces. *JAMA.* 1949; 141: 1217-8.
59. Greigor DH. Detection of silent colon cancer in routine examination. *CA Cancer J Clin.* 1969; 19:330-7.
60. Greigor DH. Detection of colorectal cancer using guaiac slides. *CA Cancer J Clin.* 1969; 19:360-3.
61. Greigor DH. A progress report. Detection of colorectal cancer using guaiac slides. *CA Cancer J Clin.* 1972; 22:360-3.
62. Craig DG. Tests for occult blood. *J R Coll Gen Pract.* 1975; 25:698-701.
63. Gilbertsen VA, Church TR, Grewe FJ, Mandel JS, McHugh RB, Schuman LM, et al. The design of a study to assess occult-blood screening for colon cancer. *J Chronic Dis.* 1980;33:107-14.
64. Winawer SJ, Fleisher M, Baldwin M, Sherlock P. Current status of fecal occult blood testing in screening for colorectal cancer. *CA A Cancer J Clin.* 1982; 32:100-12.
65. Hardcastle JD, Farrands PA, Balfour TW, Chamberlain J, Amar SS, Sheldon MG. Controlled trial of faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer. *Lancet.* 1983; 8340:1-4.
66. Simon JB. Occult Blood Screening for Colorectal Carcinoma: A Critical Review. *Gastroenterology.* 1985; 88:820-37.

67. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al., Minnesota Colon Cancer Control Study. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Engl J Med.* 1993; 328:1365-71.
68. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet.* 1996; 348:1472-7.
69. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. *Lancet.* 1996; 348:1467-71.
70. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29:468-73.
71. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:434-7.
72. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: Results from a randomised controlled trial. *Gut.* 2002; 50:840-4.
73. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008; 95:1029-36.

74. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: Results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39:846-51.
75. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004; 126:1674-80.
76. Turunen MJ, Liewendahl K, Partanen P, Adlercreutz H. Immunological detection of faecal occult blood in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1984; 49:141-8.
77. Armitage N, Hardcastle JD, Amar SS, Balfour TW, Haynes J, James PD. A comparison of an immunological faecal occult blood test Fecatwin sensitive/FECA EIA with Haemoccult in population screening for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1985; 51:799-804.
78. Castiglione G, Sala P, Ciatto S, Grazzini G, Mazzotta A, Rossetti C, et al. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev*. 1994; 3:399-405.
79. Parra-Blanco A, Gimeno-Garcia AZ, Quintero E, Nicolás D, Moreno SG, Jiménez A, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol*. 2009; 45:703-12.
80. Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32:565-76.



81. Van Rossum LG, VanRijn AF, Laheij AF, VanOijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008; 135: 82-90.
82. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Evaluation of a card Collection based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two tier reflex approach. *Gut*. 2007; 56:1415–8.
83. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: An observational study. *Lancet Oncol*. 2006; 7:127–31.
84. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996; 348: 1472–7.
85. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 29:468–73.
86. St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA, et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1661–8.
87. Levin B, Hess K, Johnson C. Screening for colorectal cancer. A comparison of 3 fecal occult blood tests. *Arch Intern Med*. 1997;157:970–6.

88. Feinberg EJ, Steinberg WM, Banks BL, Henry JP. How long to abstain from eating red meat before fecal occult blood tests. *Ann Intern Med.* 1990; 113:403–4.
89. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test. *Dig Dis Sci.* 1999; 44:756–60.
90. Sinatra MA, St John DJ, Young GP. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem.* 1999; 45:123–6.
91. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract.* 2001; 4:150–6.
92. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci.* 1997; 42:2064–71.
93. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Minnesota Colon Cancer Control Study, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med.* 1993; 328:1365–71.
94. Allison JE. Review article: Faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12:1–10.
95. Jaffe RM, Kasten B, Young DS, MacLowry JD. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med.* 1975; 83:824–6.
96. Castiglione G, Sala P, Ciatto S, Grazzini G, Mazzotta A, Rossetti C, et al. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for

- faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev.* 1994; 3:399–405.
97. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1462–70.
  98. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush- sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer.* 2006; 107:2152–9.
  99. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008; 135:82–90.
  100. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology.* 2005; 129:422–8.
  101. Mant J. Is the test effective? En: Dawes M, Davies P, Gray A, et al., editors. *Evidence-based practice.* Toronto: Churchill Livingstone; 1999; 133–7.
  102. Sasse EA. Objective evaluation of data in screening for disease. *Clin Chim Acta.* 2002; 315:17–30.

103. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2007; 146:244–55.
104. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, Mantellini P, Rubeca T, Grazzini G, et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer.* 2007; 96:218–21.
105. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2001; 37:398–401.
106. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: Results from a randomised controlled trial. *Gut.* 2002; 50:840–4.
107. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* 1996; 348:1467–71.
108. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: Results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39:846–51.
109. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008; 95:1029–36.
110. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): An update. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:1541–9.

111. Nakajima M, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M, Munakata A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: A case-control study. *Br J Cancer*. 2003; 89:23–8.
112. Winawer SJ, Classen M, Lambert R, et al. WGO/IDCA. Tamizaje del cáncer colorrectal. Organización Mundial de Gastroenterología (en español); 2007.
113. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351:2704–14 (PMID: 15616205).
114. Seymour I. Schwartz, G Tom Shires, Josef E., Frank C. Spencer, Aubrey C. Galloway and John M. Daly. Principios de Cirugía. Vol. II. McGraw-Hill Interamericana. ISBN 0970-10-2393-5. Séptima edición. 1999; 1425.
115. Vatn MH, stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer*. 1982; 49:819-25.
116. Lewis jD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin jA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med*. 2003; 163(4):413-20.
117. Senore C, segnan N, Bonelli I, Sciallero s, Pennazio M, Angioli D, et al. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47:1331-40.
118. Muller AD, sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. *Ann Intern Med*. 1995; 123;904-10.

119. Selby jV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss Ns. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl j Med*. 1992; 326:653-7.
120. Newcomb PA, Norfleet RG, storer BE, surawicz Ts, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *j Natl Cancer Inst*. 1992; 84:1572-5.
121. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br j Cancer*. 2001; 85:972-6.
122. Doria-Rose VP, levin TR, selby jV, Newcomb PA, Richert-Boe KE, Weiss Ns. The incidence of colorectal cancer following a negative screening sigmoidoscopy: implications for screening interval. *Gastroenterology*. 2004; 127:714-22.
123. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomized controlled trial. *BMJ*. 2009; 338:b1846.
124. Atkin WS, Edwards R, Khalj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JMA, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:1624-33.
125. Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España, un compromiso cívico con la sociedad. The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(03):109-128.

126. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med.* 2007; 120: 203-10.
127. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med.* 2000; 343:169-74.
128. Iakoff J, Paszat IF, Saskin R, Rabeneck I. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6:1117-21.
129. Singh H, Turner D, Xue I, Targownik IE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA.* 2006; 295:2366-73.
130. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen I, Haug U. Protection from right-sided and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:89-95.
131. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat IF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck I. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2009; 150:1-8.
132. Nicholson FB, Korman MG. Acceptance of flexible sigmoidoscopy and colonoscopy for screening and surveillance in colorectal cancer prevention. *J Med Screen.* 2005; 12:89-95.
133. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. Uptodate. [Internet]. Disponible online en: <http://www.uptodate.com/contents>
134. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007; 142:298.

135. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 204:439.
136. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD003432.
137. Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248:1.
138. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2050.
139. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246:655.
140. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:44.
141. Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:109.
142. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1187.



143. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97:1638.
144. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3061.
145. Toledano Trincado, M., Sánchez Gonzalez, J., Blanco Antona, F., Martín Esteban, M. L., Colao García, L., Cuevas Gonzalez, J., Martín del Olmo, J. C. (2014). How To Reduce the Laparoscopic Colorectal Learning Curve. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 2014; 18(3):e2014.00321. doi:10.4293/JSLs.2014.00321.
146. Zheng Z, Jemal A, Lin CC, et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
147. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583.
148. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.
149. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.

150. McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1623.
151. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1269.
152. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408.
153. Data from US Nationwide Prospective Cohort Studies. Predictors of lymph node count in colorectal cancer resections. *Arch Surg* 2012, 147:715.
154. Surgical resection of primary colon cancer. Uptodate. [Internet]. Disponible online en: [http://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-primary-colon-cancer?source=see\\_link#H454566128](http://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-primary-colon-cancer?source=see_link#H454566128).
155. Chang GJ and Feig BW. Chapter 11. Cancer of the Colon, Rectum, and Anus. In: *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*, 4th, Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM.. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
156. Lopez MJ. Multivisceral resections for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2001; 76:1.
157. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, et al. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:2055.
158. Rowe VL, Frost DB, Huang S. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:131.

159. Lehnert T, Methner M, Pollok A, et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002; 235:217.
160. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE, De la Barrera MG, et al. Multivisceral resection for colon cancer. *J Surg Oncol* 2002; 80:100.
161. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, et al. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1474.
162. Darakhshan A, Lin BP, Chan C, et al. Correlates and outcomes of tumor adherence in resected colonic and rectal cancers. *Ann Surg* 2008; 247:650.
163. Galván Barahona JL. Pruebas de tamizaje. Red de Comunicación e Integración Biomédica. [Internet]. Disponible on line: <http://www.uacj.mx/ICB/RedCIB/MaterialesDidacticos/Monografas/Pruebas%20de%20Tamiz.pdf>.
164. Segura BA. Cribado de enfermedades y factores de riesgo en personas sanas (septiembre 2008). *Humanitas, humanidades médicas*. N° 31.
165. Wilson JMG, Junger G. The principles and practice of screening for disease (1968). *Public Health Papers:WHO* n°34.
166. Tamizaje y pruebas de diagnóstico: validez y repetición; sensibilidad y especificidad (1996). Department of Epidemiology. Johns Hopkins University.
167. Recomendación del consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer. *Diario Oficial de la Unión Europea*. [Internet]. [citado 16 Diciembre 2003]. L327/34. Disponible on line:

<http://old.eur->

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:ES:](http://lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:ES:)

PDF

168. J. Grau y A. Castells. Programas de detección precoz del cáncer colorrectal: un reto de integración y calidad asistencial. *Rev Calid Asist.* 2014; 29(4):185-187.
169. Carballo F, Muñoz-Navas M. Prevenir o curar en época de crisis: a propósito del cribado de cáncer de colon y recto. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2012; 104(10):537-545.
170. Cruzado Quevedo J., Pérez-Riquelme F., Carballo Álvarez F., Pérez-Valera S., Gutiérrez García J.J. Costes atribuibles al diagnóstico y tratamiento quirúrgico inicial de pacientes con cáncer de colon y recto detectados a través de un “cribado poblacional” vs. detectados tras presentar “síntomatología de sospecha”. *Boletín epidemiológico de Murcia.* Julio 2014; 34 (778):65-71.
171. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995; 273(5): 408-12.
172. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA.* 1999; 282(11): 1061-6.
173. Málaga López Araceli, Salas Trejo Dolores, Sala Felis Teresa, Ponce Romero Marta, Goicoechea Sáez Mercedes, Andrés Martínez Mercedes et al . Programa de cribado de cáncer colorrectal de la comunidad valenciana: Resultados de la primera ronda: 2005-2008. *Rev. Esp. Salud Publica*

[revista en la Internet]. 2010 Dic [citado 14 Septiembre 2015] ; 84(6): 729-741. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272010000600005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272010000600005&lng=es).

174. Pérez-Riquelme F., Cruzado Quevedo J., Gutiérrez-García J.J. Editores. La prevención del cáncer de colon y recto en la Región de Murcia, Murcia: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia: 2008. Serie Informes No: 50. p.
175. Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana-Arri E, Zubero MB, Pijoán JI, López Urrutia A y Marqués ML. Principales resultados del programa de cribado de cáncer colorrectal en el País Vasco. Gac Sanit. 2013; 27(4):358-361.
176. Higuera R, Monasterio R, Pérez F y Eguiluz P. Colorectal Cancer Screening in a Spanish Town: Evaluation of Colonoscopy Preparation, Sedation by the Endoscopist and Screening results. Open Journal of Gastroenterology, 2014; 4:208-215.
177. Mercé Peris, Josep A. Espinás, Laura Muñoz, Matilde Navarro, Gemma Binefa, Josep M. Borrás and Catalan Colorectal Cancer Screening Pilot Programme Group. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain).. J Med Screen. 2007; 14(2): 81–86. doi: 10.1258/096914107781261936.
178. Brugos-Llamazares V, Gonzalez A, Vada-Sanchez J y Teran-Lantaron A. Resultados del programa de detección precoz del cáncer colorrectal en Cantabria durante el período Noviembre de 2008 a Marzo 2010. Rev Esp Salud Pública 2010; 84:755-768.

179. Programa de Detección Precoz de CCR de Navarra. Estudio Piloto: Echavacoiz. [Internet]. Marzo 2013. Disponible on line:  
[www.navarra.es/NR/rdonlyres/.../PresentacionRuedadePrensaDEF.pps](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/.../PresentacionRuedadePrensaDEF.pps).
180. Cortés Ugalde F, Artal Moneva F, Garcés Tapia A, Izcara Domingo J, Lacasa Serrano, E y Zubiri Sáenz F. Cáncer colorrectal : detección mediante la prueba del guayaco en un centro de atención primaria. *Medicina clínica* 1992 ; 98(9) : 325-328.
181. El Programa de Detección Precoz de Cáncer de Colon se extiende hasta los 58 años. [Internet]. Disponible on line:  
<https://www.riojasalud.es/noticias/3051-el-programa-de-deteccion-precoz-de-cancer-de-colon-se-extiende-hasta-los-58-anos?showall=&limitstart=>.
182. U.K.Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ*. 2004; 329: 133-137.
183. Libby G, Brewster DH, McClements PL, et al. The impact of population-based faecal occult blood test screening on colorectal cancer mortality: a matched cohort study. *British Journal of Cancer*. 2012; 107(2):255-259. doi:10.1038/bjc.2012.277.
184. Barreales L, Blasco JA, Sabés r. Eficacia del cribado colorrectal (ccr) en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de ccr o adenomas. Pruebas genéticas. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; noviembre 2005. IT02/2005.
185. Programa de detección precoz del cáncer colorrectal en Cantabria. Segunda edición. Gobierno de Cantabria. Consejería de Sanidad. Dirección

- General de Salud Pública. Servicio Cántabro De Salud. ISBN: 978-84-691-5555-4.
186. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01. ISBN: 978-84-393-7810-5.
  187. Exámenes de detección de CCR. National Cancer Institute. [Internet]. Disponible on line:  
<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/deteccion-colorrectal-pdq>.
  188. P. Edwards, I. Roberts, M. Clarke, C. DiGuseppi, S. Pratap, R. Wentz, I. Kwan, R. Cooper. Methods to increase response rates to postal questionnaires. Cochrane Database Syst Rev. 2007 April 18; (2): MR000008. Published online 2007 April 18. doi: 10.1002/14651858.MR000008.pub3.
  189. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. Endoscopy 2013; 45(01): 51-59. DOI: 10.1055/s-0032-1325997.
  190. Wardle J, Taylor T, Sutton S, Atkin W. Does publicity about cancer screening raise fear of cancer? Randomised trial of the psychological effect of information about cancer screening. BMJ. 1999;319:1037-8.

# **ANEXOS**



## ANEXOS

---

▪ Anexo 1: Criterios de inclusión y exclusión.....	181
▪ Anexo 2: Anverso del tríptico informativo del programa de detección precoz de cáncer colorrectal de Castilla y León.....	182
▪ Anexo 3: Reverso del tríptico informativo del programa de detección precoz de cáncer colorrectal de Castilla y León.....	183
▪ Anexo 4: Carta invitación.....	184
▪ Anexo 5: Síntomas y signos de sospecha de cáncer colorrectal.....	185
▪ Anexo 6: Carta de SOH negativa.....	186
▪ Anexo 7: Preparación para colonoscopia con solución anterógrada.....	187
▪ Anexo 8: Consentimiento informado para colonoscopia.....	188
▪ Anexo 9: Recomendaciones sobre la calidad de las colonoscopias.....	189
▪ Anexo 10: Recomendaciones para el diagnóstico anatómo-patológico....	190
▪ Anexo 11: Datos necesarios para la evaluación del Programa de Cribado.....	191

## **Anexo 1: Criterios de inclusión y exclusión (panel nacional de expertos).**

### Criterios de inclusión:

- Estar empadronado en el área geográfica donde se ponga en marcha el programa de cribado.
- En hombres y mujeres.
- Edades entre 50 y 69 años (valorar su ampliación posterior hasta los 74 años).

### Como criterios de exclusión definitiva se establecen los siguientes:

- Antecedentes personales de cáncer colorrectal.
- Antecedentes familiares de cáncer colorrectal con criterios de alto riesgo: historia familiar de síndrome póliposico (adenomatoso o hamartomatoso) o cáncer colorrectal hereditario no póliposico (síndrome de Lynch) o historia familiar de cáncer colorrectal (2 familiares de primer grado afectados de cáncer colorrectal con independencia de la edad de diagnóstico o 1 familiar de primer grado diagnosticado antes de los 60 años de edad).
- Antecedentes de patología de colon susceptible de seguimiento colonoscópico específico (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, APC atenuada).
- Antecedentes personales de adenomas.
- Enfermedad terminal.
- Enfermedad o invalidez grave que contraindiquen el estudio posterior del colon o que requieran seguimiento específico.

### Como criterios de exclusión no definitivos se recomiendan los siguientes:

- Enfermedad o invalidez que en el momento actual contraindiquen el estudio posterior del colon, si se prevé una posible recuperación.
- Examen endoscópico (sigmoidoscopia o colonoscopia) practicado en menos de 5 años.

## Anexo 2: Anverso del tríptico informativo del cribado de CCR.

Un resultado negativo de la prueba de detección de sangre oculta en heces no garantiza que no tenga o no vaya a tener nunca un cáncer colorrectal, por lo que resulta muy importante conocer los **síntomas habituales del cáncer colorrectal**: sangrado por el ano, cambio en la frecuencia o consistencia de las deposiciones, pérdida de peso sin razón conocida, fatiga y cansancio constante.

Si el resultado de la prueba de detección de sangre oculta en heces es positivo (se encuentran indicios de sangre en las heces), no quiere decir que necesariamente tenga cáncer, pero es preciso realizar una exploración del interior del colon y el recto.

La **colonoscopia** es la prueba elegida para la exploración, que se hace con sedación para evitar que sea dolorosa, si se encuentra algún pólipo, éste puede ser retirado al mismo tiempo.

Si se detecta un cáncer se completará el estudio y se le ofrecerá el tratamiento más adecuado para su caso.

Si usted tiene entre 50 y 69 años es conveniente que se realice la prueba de detección de sangre oculta en heces.

En su Centro de Salud/Consultorio se le entregará gratuitamente el material necesario para que usted recoja una muestra de heces, siguiendo las instrucciones que le faciliten.

# DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL

Junta de Castilla y León

Junta de Castilla y León

### Anexo 3: Reverso del tríptico informativo del cribado de CCR.

## EL CÁNCER COLORRECTAL

Es uno de los cánceres más frecuentes entre hombres y mujeres a partir de los 50 años.

Se localiza en la parte final del intestino (colon y recto). Generalmente comienza como un pólipo. Los pólipos son lesiones normalmente benignas (no cancerosas) que con el paso del tiempo pueden convertirse en cáncer. Las personas que tienen pólipos o cáncer colorrectal en ocasiones no presentan síntomas, sobre todo en las fases iniciales.

Alcance en intestino

## EL PROGRAMA DE DETECCIÓN DE CÁNCER PRECOZ COLORRECTAL

Va dirigido a hombres y mujeres de 50 a 69 años

El objetivo es:

- Encontrar pólipos que puedan ser extirpados a tiempo y de esta forma prevenir el cáncer colorrectal.
- Detectar el cáncer colorrectal cuando aún no presenta síntomas para que el tratamiento sea más efectivo.

Los pólipos y cánceres colorrectales suelen producir un sangrado, por esta razón la prueba escogida para la detección precoz es el examen de sangre oculta en heces.



## ¿EN QUÉ CONSISTE LA PRUEBA DE DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES?

Se trata de una prueba que detecta la presencia de mínimas cantidades de sangre (no apreciable a simple vista) en las heces.

Envase específico de recogida de muestras.

Si el resultado de la prueba de detección de sangre oculta en heces es negativo (no se encuentran indicios de sangre en las heces): es improbable que tenga cáncer colorrectal en el momento actual, y se le ofrecerá otra prueba de detección de sangre oculta en heces en un plazo de dos años.

#### Anexo 4: Carta de Invitación.

 <p><b>Junta de Castilla y León</b> Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública</p>	 <b>Sacyl</b>
<div>Datos participante Domicilio</div>	
<p>Estimado/a Sr/Sra:</p> <p>La Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León ha puesto en marcha un Programa de Prevención y Detección Precoz de Cáncer Colorrectal en su Área de Salud.</p> <p>El cáncer colorrectal es el tumor maligno más frecuente, tanto en hombres como en mujeres. Por ello, el objetivo del Programa es detectar la enfermedad en sus fases iniciales, es decir, cuando aún no hay síntomas y el tratamiento es más eficaz.</p> <p>Va dirigido al grupo de población en el que la enfermedad es más frecuente, hombres y mujeres de 50 a 69 años de edad.</p> <p>Se requiere la realización de una prueba sencilla que consiste en analizar la presencia de <i>sangre oculta en las heces</i>. La prueba es gratuita, sólo tiene que dirigirse a su Centro de Salud y solicitar cita para la consulta de enfermería, donde se le informará del procedimiento a seguir. Si usted tiene algún problema de tipo intestinal, consulte con su médico o enfermera antes de solicitar el kit para la realización de la prueba.</p> <p>Le agradecemos su disposición y le recordamos que podrá resolver cualquier duda en su Centro de Salud.</p> <p>Reciba un cordial saludo,</p>	
<p>GERENCIA DE ATENCIÓN PRIMARIA</p>	

## **Anexo 5: Síntomas y signo de sospecha de CCR.**



Síntomas y signos con un valor predictivo positivo elevado:

- Rectorragia con cambio de ritmo de las deposiciones (frecuencia aumentada o menor consistencia).
- Rectorragia sin síntomas anales (picor, escozor, dolor anal).
- Masa abdominal o rectal palpable.
- Oclusión intestinal.

Síntomas y signos con un valor predictivo positivo bajo:

- Rectorragia con síntomas anales (picor, escozor, dolor anal).
- Cambio del ritmo de las deposiciones (menor frecuencia o mayor consistencia).
- Dolor abdominal sin signos de obstrucción intestinal.

## Anexo 6: Carta de SOH negativo.

 <p><b>Junta de Castilla y León</b> Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública</p>	 <b>Sacyl</b>
<div>Datos participante Domicilio</div>	
<p>Estimado/a Sr/Sra:</p>	
<p>El estudio que se ha llevado a cabo para detectar la presencia de sangre oculta en heces, realizado con fecha _____ ha resultado <b>NEGATIVO</b>.</p>	
<p>Al tratarse de una prueba que debe repetirse cada 2 años, le volveremos a citar de nuevo una vez transcurrido ese tiempo. No obstante, no dude en acudir a su médico si en el futuro notase cualquier anomalía (<i>cambio en el ritmo intestinal, presencia de sangre en las heces o molestias intestinales no justificadas</i>) que pudiera aconsejar nuevos estudios.</p>	
<p>Un saludo,</p>	
<p>GERENCIA DE ATENCIÓN PRIMARIA</p>	

## **Anexo 7: Preparación colonoscopia.**

### **PREPARACIÓN PARA ENDOSCOPIA BAJA O COLONOSCOPIA.**

La preparación se lleva a cabo durante los tres días previos a la exploración.

#### **1. DIETA:**

Durante el **PRIMER Y SEGUNDO DÍA** deberá seguir esta dieta:

##### **Alimentos prohibidos:**

- Todas las frutas, verduras, hortalizas y legumbres (peras, plátanos, naranjas, patatas, judías verdes, etc.).
- Caza, vísceras, embutidos y carnes grasas.
- Marisco y pescado azul (atún, salmón, anguilas, sardinas, etc.).
- Huevos y todos los frutos secos (nueces, almendras, etc.).
- Pan, chocolate, pasteles, dulces, leche entera y derivados (yogurt, queso).

##### **Alimentos permitidos:**

- Tapioca, arroz y pasta italiana.
- Infusiones (café y té, ligeros).
- Hígado y carnes magras (ternera, vaca, pollo, jamón cocido, etc.) a la plancha o cocidos sin grasa.
- Pescado blanco cocido, sin grasa o a la plancha.
- Biscotes y queso descremado.
- En general, todos los alimentos hervidos, a la plancha o al vapor sin salsas ni especias, evitando los fritos y los guisos, siendo aconsejable tomar un mínimo de 2 litros de agua al día.

Durante el **TERCER DÍA**: tomar la solución de Fosfosoda®; la alimentación durante ese día será exclusivamente líquida (agua, zumos filtrados, caldos e infusiones sin leche).

La primera dosis de Fosfosoda® se toma a las 13h y la segunda a las 21 horas. Para la correcta administración de cada dosis de Fosfosoda® se disolverá el contenido de un frasco del producto en un vaso grande de agua fría. Deberá beber esta solución lentamente (a pequeños sorbos) y, a continuación, un vaso grande de agua. La alimentación después de cada dosis de Fosfosoda® será exclusivamente líquida.

Una vez finalizada la preparación anterior, si las deposiciones no aparecen líquidas y claras como el agua, ponerse una irrigación de un litro y medio de agua aproximadamente (UTILIZANDO IRRIGADOR Y ACOSTADO) debiendo retener el agua el mayor tiempo posible. Repetir si fuera necesario.

**2. MEDICACIÓN:** Durante los tres días previos no tomará aspirinas, antiagregantes (Plavix® u otros) no antiinflamatorios. Si toma habitualmente Sintrom® deberá suspenderlo al menos tres días antes bajo el control de hematología.

**3. RECOMENDACIONES:** Deberá acudir acompañado, por si precisa sedación, y RECUERDE que posteriormente no podrá conducir, trabajar, ni realizar actividades que impliquen riesgo durante ese día.

**ACUDIR EN AYUNAS DESDE 10 HORAS ANTES DE LA EXPLORACIÓN.**



## Anexo 8: Consentimiento informado para la realización de la colonoscopia.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ENDOSCOPIA BAJA O COLONOSCOPIA

D / Doña:

Domicilio:

DNI: o en su defecto, por imposibilidad FÍSICA O LEGAL:

D / Doña:

Domicilio:

DNI: en calidad de: del / de la paciente.

La endoscopia baja o colonoscopia consiste en la introducción anal de un endoscopio flexible que permite visualizar el intestino grueso e incluso la porción final del intestino delgado.

En ocasiones, es aconsejable realizar la exploración bajo ligera sedación con fármacos tranquilizantes (benzodiazepinas) y analgesia.

Durante su realización, y si el caso lo requiere, se pueden obtener muestras citológicas por cepillado y biopsias para estudio anatomopatológico. A veces, también es necesario realizar otras técnicas como: polipectomías (extirpación de pólipos u otras lesiones, que pueden requerir varias sesiones), inyección de sustancias esclerosantes para detener la hemorragia en caso de lesiones sangrantes, descompresión de colon y fulguración de lesiones como angiodisplasias.

La endoscopia baja puede originar, en escasas ocasiones, complicaciones como: perforación, hemorragia, reacción a la premedicación, infección, crisis vagal, parada cardiorrespiratoria (<1/10.000), etc. y que, en caso de aparecer, pueden requerir una intervención médica y/o quirúrgica urgente. La incidencia total de estas complicaciones oscila del 0,14% al 0,33% y la mortalidad global de esta técnica es del 0,06%. En algunas técnicas terapéuticas como las polipectomías, la incidencia de estas complicaciones puede llegar hasta el 1,4%.

Puestos en mi conocimiento estos datos, asumo los riesgos y acepto la práctica de la exploración, dejando a criterio del Médico Endoscopista el procedimiento conveniente a seguir durante su realización.

Informa el Médico de Atención Primaria,

Informa el Médico Endoscopista,

Fdo. Dr/a:

Fdo. Dr/a:

Recibe la información,

Acepta la realización de la prueba,

Fdo. D/ña:

Fdo. D/ña:

En.....a...../...../.....

En.....a...../...../.....

Entiendo que este documento puede ser revocado por mí en cualquier momento antes de la realización de la prueba.

## **Anexo 9: Recomendaciones de calidad de colonoscopia (panel nacional de expertos).**

Preparación de la colonoscopia:

- Información sobre el procedimiento a seguir, colonoscopia y exéresis de pólipos.
- Consentimiento informado.
- Solución anterógrada administrada en las últimas 12h.
- Suspender la toma de hierro algún día antes de la prueba.

Tipo de colonoscopia:

- Colonoscopia completa: visualizar válvula ileocecal o el orificio apendicular.
- Ante una colonoscopia incompleta:
  - Colonoscopia bajo sedación profunda.
  - Enteroscopia de doble balón.
  - Enteroscopia de doble contraste.
  - Colonografía-TC (en los lugares donde esté disponible).

Tiempo para colonoscopia de calidad: entre 60 y 75 minutos (en función de otras variables: tiempos de sedación, salas de recuperación, vestidores).

Extirpar la totalidad de las lesiones (salvo que se desaconseje por normas de buena práctica) y recuperación para su estudio antomo-patológico siempre que sea posible.

Tatuar el área donde se ubica una lesión sospechosa de ser carcinoma.

El informe de la colonoscopia debe incluir el resto de diagnósticos endoscópicos y la especificación por áreas, de cada una de las lesiones localizadas.

Como apoyo a la colonoscopia es necesaria la sedoanalgesia dirigida por el endoscopista o la sedación profunda con apoyo anestesiológico (salvo contraindicaciones).

Estándar de calidad de la colonoscopia:

- Colonoscopías completas (se visualiza la válvula ileocecal)  $\geq 90\%$ .
- Polipectomías durante la colonoscopia diagnóstica  $> 85\%$ .
- Incidencia de hemorragia post-polipectomía que requiera transfusión  $< 1\%$ .
- Incidencia de perforación atribuible a la colonoscopia  $< 1/1.000$ .
- Incidencia de perforación post-polipectomía  $< 1/500$ .
- Incidencia de complicaciones que requieran ingreso hospitalario  $\leq 3/1.000$ .
- Tiempo de retirada de colonoscopia  $> 6-10$  minutos.
- Pólipos resecados  $100\%$  (puede ser en más de una sesión colonoscópica).
- Pólipos recuperados  $95\%$ .

## **Anexo 10: Recomendaciones de para el diagnóstico anatómo-patológico (panel nacional de expertos).**

El patólogo debe recibir:

- Informe con el número de lesiones, tamaño y localización de las mismas.
- Cada lesión debe figurar en un frasco distinto.
- A su recepción las muestras se procesarán en parafina.

El diagnóstico microscópico se realizará siguiendo la clasificación de la OMS del año 2000 y el pTNM para el cáncer de colon.

Cuando el patólogo diagnostique un cáncer invasivo en una pieza de polipectomía, el informe de anatomía patológica debe incluir:

- Grado de diferenciación celular.
- Permeación vascular y linfática.
- Distancia del carcinoma a la línea de resección.

En los cánceres invasivos diagnosticados por biopsia, el informe patológico de la pieza quirúrgica, debe incluir, además de los criterios anteriores:

- Permeación perineural.
- Ganglios resecados y ganglios afectados.
- Evidencia de obstrucción o perforación intestinal.

## **Anexo 11: Datos necesarios para la evaluación del Programa de Cribado.**

### **DATOS DEL PARTICIPANTE**

Cribado Si/No \_\_\_ TSI \_\_\_ Nº Historia Clínica(NHC) \_\_\_  
Apellido1 \_\_\_ Apellido2 \_\_\_ Nombre \_\_\_ DNI \_\_\_  
CIP \_\_\_  
Fecha de nacimiento \_\_\_ Edad \_\_\_ (calculada a la entrega de la muestra)  
Sexo M/V \_\_\_ País de nacimiento \_\_\_  
Domicilio: Calle \_\_\_ Nº \_\_\_ Municipio \_\_\_ Provincia \_\_\_ Código postal \_\_\_  
Medio rural/urbano \_\_\_

### **Factores de riesgo:**

Antecedentes personales: Adenoma \_\_\_/Enfermedad Inflamatoria Intestinal \_\_\_

### **Antecedentes familiares:**

Poliposis adenomatosa familiar(PAF) \_\_\_  
Cáncer colorrectal hereditario no póliposico (CCHNP) \_\_\_  
Cáncer colorrectal familiar (CCR familiar) \_\_\_

### **DATOS DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA**

Nombre \_\_\_ Apellidos \_\_\_  
Centro de salud \_\_\_ Municipio \_\_\_ Provincia \_\_\_ Área de salud \_\_\_

### **MUESTRA (1,2,3)**

Nº identificativos de la muestra (lectura del código de barras) \_\_\_  
Toma de muestra (fecha) \_\_\_  
Recogida de muestra en el centro de salud (fecha) \_\_\_  
Recepción de muestra en el laboratorio (fecha) \_\_\_  
Emisión de resultados al centro de salud (fecha) \_\_\_

### **RESULTADOS DEL TEST (Muestra 1,2,3)**

SOH cuantitativo (1,2,3): \_\_\_(ng/ml).  
SOH cualitativo (1,2,3): positivo \_\_\_/Negativo \_\_\_/Muestra no analizada por incidencia\* \_\_\_ Tipo de incidencia \_\_\_  
\*Repetir toma de muestra.

Combinación de muestras 1,2 y 3, en un solo resultado:  
Positivo \_\_\_/Negativo \_\_\_/Muestra no analizada por incidencia \_\_\_

### **PREPARACIÓN A LA COLONOSCOPIA**

Consulta para la preparación a la colonoscopia (fecha) \_\_\_  
Consentimiento informado: Si/No \_\_\_

### **COLONOSCOPIA**

Colonoscopia indicada: Si/No \_\_\_  
Colonoscopia realizada: Si/No \_\_\_ Fecha de la colonoscopia \_\_\_

Sedación: No \_\_\_/Sedoanalgesia \_\_\_/Sedación profunda \_\_\_

Colonoscopia completa: Si/No \_\_\_

Complicaciones en la colonoscopia: Perforación\_\_\_/Hemorragia\_\_\_/Otras\_\_\_\_\_

Polipectomía endoscópica: Si/No\_\_\_

Resección quirúrgica: Si/No\_\_\_ Fecha intervención quirúrgica\_\_\_

RESULTADOS COLONOSCOPIA-ANATOMÍA PATOLÓGICA (lesión 1,2,3,4,5...)

Nº de pólipos\_\_\_

Tipo de lesión: pólipo neoplásico\_\_\_/Pólipo no neoplásico\_\_\_/Otros, especificar\_\_\_

Localización: recto / sigma / colon ascendente / colon descendente / colon transversal / ángulo hepático / ángulo esplénico

Adenoma: Tubular\_\_\_/Tubulovelloso\_\_\_/Velloso\_\_\_

Grado de displasia: Bajo grado\_\_\_/Alto grado\_\_\_

Carcinoma in situ (pTis): Intraepitelial\_\_\_/Intramucoso\_\_\_

Carcinoma invasivo (pT1)(submucosa)\_\_\_

Estadio pTNM: T\_\_\_N\_\_\_M\_\_\_

CLASIFICACIÓN FINAL (excluyentes)

A) Adenoma de Alto Riesgo (AAR): Carcinoma in situ + resto de AAR

Cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Existencia de tres o más pólipos adenomatosos de cualquier tamaño.
- Pólipo adenomatoso de 10mm o más.
- Adenoma con componente velloso (un 20% o más).
- Presencia de displasia de alto grado.

B) Adenoma de Bajo Riesgo (ABR).

No cumple ninguno de los criterios de adenoma de alto riesgo.

C) Cáncer Colorrectal (CCR): carcinoma invasivo.

D) Colonoscopia Negativa.

SEGUIMIENTO

SI/NO\_\_\_

Estrategia de vigilancia\_\_\_\_\_